

Wstęp: Jedną z form leczenia cytostatycznego o charakterze paliatywnym przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego (rjg) jest chemioterapia dotętnicza (HAI-th) w ciągłym wlewie kroplowym z pompy infuzyjnej poprzez cewnik umieszczony chirurgicznie w układzie tętnicznym wątroby. W tym badaniu dokonano oceny efektywności i bezpieczeństwa podawania 5-fluorouracylu metodą bolus poprzez mikrocewnik umieszczony czasowo w tętnicy wątrobowej.

Materiał i metoda: Od lipca 1996 r. do czerwca 1999 r. poddano chemioterapii poprzez tętnicę wątrobową 38 chorych (M – 25, K – 13), w wieku 19–75 lat (śr. 58,4 lat) z izolowanymi ogniskami przerzutowymi w wątrobie w przebiegu raka jelita grubego (rjg). Wszyscy chorzy byli w dobrym stanie ogólnym (w 3 i 4 stopniu wydolności wg WHO). Chorzy otrzymywali 5-fluorouracyl (5Fu) w dawce 800–1 000 mg/m² w 100 ml 5-procentowej glukozy + 5 000 j. heparyny + 20 mg dexametazonu poprzez cewnik umieszczony w tętnicy wątrobowej przez 15–20 min pod radiologiczną kontrolą. Leczenie powtarzano co 4–5 tyg. Łącznie podano 189 cykli chth (od 1 do 12), śr. 4,97 na jednego pacjenta. Odpowiedź na leczenie oceniano wg standardów WHO z zastosowaniem tomografii komputerowej. Czas do progresji oraz przeżycia określono przy pomocy metody Kaplan-Meiera dla grupy o niepełnej obserwacji.

Wyniki: Odnotowano przedłużone krwawienie z miejsca wkłucia cewnika u 6 chorych, u 1 chorego nastąpiło zwężenie tętnicy wątrobowej. Na podstawie badań obrazowych uzyskano odpowiedzi: u 3 chorych (8 proc.) CR, 1 (2,6 proc.) MR, 18 (47 proc.) SD. Od chwili rozpoczęcia HAI-th wątroby średni czas przeżycia wynosił 10±6,29 mies. (1,5–25 mies.), czas do progresji 6,38±3,80 mies. Na podstawie krzywej przeżycia Kaplana-Meiera 12 mies. przeżyło 45 proc., 24 mies. – 20 proc. chorych. Spośród 38 chorych 21 (55

Chemioterapia dotętnicza metodą *bolus* z zastosowaniem 5-FU przerzutów raka jelita grubego do wątroby

Badanie fazy II

Experience in Hepatic Arterial Infusion (HAI) with 5FU Due to Liver Metastases in Patients (Pts) with Colorectal Cancer (CC)

Jan Korniluk², Gabriel Wcisło², Krzysztof Brzozowski¹, Paweł Nurzyński², Wojciech Z. Pawlak², Mirosław Osiecki¹, Paweł Twarkowski¹

¹ Ośrodek Naczyniowy Zakładu Radiologii

² Klinika Onkologii, Centralny Szpital Kliniczny WAM, Warszawa

WSTĘP

Zachorowalność światowa na raka jelita grubego wynosi ok. 600 tys. nowych przypadków rocznie. Na podstawie badań klinicznych można przyjąć, że ok. 50 proc. tych chorych jest zagrożonych pojawieniem się przerzutu w wątrobie [1], lecz tylko 5,7 proc. chorych z przerzutami w dwóch płatach wątroby ma szansę rocznego przeżycia.

Leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru przerzutów w wątrobie raka jelita grubego. Spośród 50 proc. chorych zagrożonych przerzutem w wątrobie, tylko 10–15 proc. spełnia kryteria leczenia operacyjnego [2, 3], a jedynie 20–40 proc. operowanych ma szansę 5-letniego przeżycia [4]. Pozostałym 85–90 proc. pacjentom pozostaje leczenie paliatywne, z przeżyciem 5-letnim zbliżonym do 0 proc. Spośród wielu

metod leczenia paliatywnego, największą liczbę prób klinicznych przeprowadzono w podawaniu cytostatyków drogą przetętniczną wątroby w przerzutowym raku jelita grubego. Metoda ta polega na podawaniu cytostatyków poprzez mikrocewnik umieszczony w układzie tętnicznym wątroby w trakcie zabiegu operacyjnego lub każdorazowo poprzez tętnicę udową. Uwzględniając odtętnicze unaczynienie zmian przerzutowych, 10–15-krotnie większe stężenie cytostatyków osiągnane w zmianach ogniskowych w porównaniu z metodą klasyczną podawania leków, ta droga podawania chemioterapii daje znacznie większą szansę na uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego.

Najczęściej stosowanym cytostatykiem w chemioterapii przetętnicznej jest 5-fluorodeoxyurydyna (FUDR), z biomodulatorem folianem

proc.) zmarło, 17 (45 proc.) nadal żyje. Od chwili rozpoznania przerzutów w wątrobie średni czas przeżycia wynosił $15,31 \pm 9,46$ mies. (5–40 mies.).

Wnioski: Chemioterapia lokoregionalna (HAI-th) zmian przerzutowych w wątrobie jest postępowaniem paliatywnym. Ta forma leczenia stwarza nadzieję na przedłużenie życia dla wskazanych chorych, u których już zostały wykorzystane wszystkie dostępne metody leczenia przeciwnowotworowego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty do wątroby, HAI-th, chemioterapia paliatywna.

wapnia (Leucovoryną). Odsetek odpowiedzi objektywnych w przeprowadzonych badaniach wynosi od 50–78 proc., a średni czas przeżycia 22–27 mies. W poszczególnych grupach chorych odsetek przeżyć krótkich wynosił: rok – 83–92 proc., 2 lata – 55–71 proc., 3 lata – 24–41 proc. [5]. Jednak przeżycia długie (5-letnie) wciąż wynoszą poniżej 5 proc. Przyjmuje się, że do-

brymi czynnikami prognostycznymi do oceny odległego przeżycia są choroby mający: 1) <4 ogniska przerzutowe, 2) ogniska przerzutowe o średnicy <5cm, 3) brak zmian przerzutowych poza wątrobą, 4) poziom CEA <5 ng/ml, 5) zmiany, które pojawiły się powyżej 2 lat od operacji guza pierwotnego, 6) guz pierwotny o zaawansowaniu maksymalnym T₃, N₀, M₀ [6, 7, 8].

Tab. 1. Charakterystyka chorych

Charakterystyka chorych	
1. liczba chorych	38 (M – 25, K – 13)
2. średnia wieku	58,4 (19–73)
4. lokalizacja zmiany pierwotnej:	
– okrężnica	12
– esica	19
– odbytnica	7
5. pierwotne zaawansowanie Dukes B – C – D	6 – 6 – 26
6. stopień zróżnicowania G G1 – G2 – G3	1 – 32 – 4
7. lokalizacja przerzutów:	
– prawy płąt	16
– lewy płąt	1
– dwa płaty	21
8. liczba przerzutów:	
– 1–2	13
– 3–5	8
– powyżej 6	17
9. wielkość przerzutów:	
– do 3 cm	16
– 3–5 cm	12
– powyżej 5 cm	10
10. rodzaj przerzutów	
– synchroniczne	26
– metachroniczne	12
11. metody leczenia:	
– chemioterapia	31
– leczenie operacyjne + chth	6
– inne	5
12. liczba kursów HAI-terapii	189
13. ECOG skala wydolności	
– 0-	20
– 1-	14
– 2-	4
14. żyje	18
15. zmarło	20

Background: Hepatic Artery Infusion (HAI) with anticancer agents is a palliative treatment for liver metastases. This study has been initiated to assess the efficacy and safety of bolus injections of 5FU through arterial catheters fixed to the hepatic artery.

Materials and Methods: Between July, 1996 to June, 1999–38 patients (pts) (male 25, female 13) aged 19–75 (mean 58,4) with pathologically proved colorectal cancer (cc) liver metastases have been treated with HAI. All pts had no extrahepatic measurable malignant disease. Karnofsky status >60%. 5FU was given over 10–15 minutes, in doses 800–1 000 mg/m² in 100 ml of 5% dextrose + 5000 j. heparin + 20 mg dexamethasone. The procedure was repeated every 4 weeks. 189 courses of HAI were completed in all pts (4,97 courses a pt). Efficacy of the treatment was done every 3–4 months. The distribution of time to progression and survival were estimated using the method of Kaplan-Meier. Control group consisted of 40 pts (male 26, female 14), aged 36–75 (mean 59,8) with multiple cc liver metastases who have not been treated with HAI.

Results: All pts received 138 courses of HAI. Toxicities were observed: thrombocytopenia G2 in two pts after 6 courses (4,5%), leucopenia G4 in one pt after 5 courses (3,6%), fever G4 in one pt after 2 courses (1,5%), stomatitis G3 and G4 in two pts after 10 courses (7,2%). In addition, 6 pts (15,8%) were complicated by bleeding out from the catheter insertion site. Tumor reaction on the treatment was observed: 3 pts (8%) – CR, 1 (2,6%) – PR, 18 pts (47%) – SD. The median survival of pts without HAI was 10 + 6,29 mo. The median time to progression was 6,38 + 3,80 mo. One and two year survival rates were 45% and 20 % respectively. Of 38 pts 17 (45%) are alive and 21 (55%) died of disease. Overall survival this group of pts was

Tab. 2. Toksyczność 5-Fu (HAI-th) u chorych (N=38) w trakcie chemioterapii lokoregionalnej wątroby (liczba kursów chth=138)

TOKSYCZNOŚĆ	SKALA WHO (proc.)					(proc.) stopnie 3 i 4
	0	1	2	3	4	
granulocytopenia chorzy/cykle chth	37/133	–	–	–	1/5	2,6/3,6
małopłytkowość chorzy/cykle chth	36 / 132	–	2 / 6	–	–	–
wymioty chorzy/cykle chth	35/132	3/6	–	–	–	–
stomatitis chorzy/cykle chth	35/124	1/4	–	1/4	1/6	5,2/7,2
gorączka chorzy/cykle chth	34/130	3/6	–	1/2	–	2,6/1,5

Ponadto odnotowano u 6 (15,8 proc.) chorych przedłużone krwawienie z miejsca po wkłuciu do zabiegu naczyniowego, trwające od 30 do 120 min, zwężenie tętnicy wątrobowej u 1 chorego, potwierdzone badaniem obrazowym (USG – przepływy naczyniowe) oraz angiografii tętnicy wątrobowej.

Celem niniejszej pracy było: 1) ocena toksyczności 5-fluorouracylu po podaniu drogą przetętniczną metodą *bolus* do zmian ogniskowych zlokalizowanych w wątrobie w przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego, 2) ocena odpowiedzi wg standardów WHO, 3) ocena średniego czasu przeżycia i do progresji.

PACJENCI I METODY

Charakterystyka chorych i kryteria kwalifikacji

Badaniu chemioterapii przetętnicznej nowotworowych zmian przerzutowych w wątrobie z zastosowaniem 5-fluorouracylu w raku jelita grubego, poddano grupę 38 chorych (13 kobiet i 25 mężczyzn), od lipca 1996 r. do czerwca 1999 r., po uzyskaniu świadomej zgody od każdego pacjenta oraz po wyczerpaniu możliwości innych metod leczniczych lub jako uzupełnienie tych metod. Próbę kliniczną przeprowadzono zgodnie z protokołem badań fazy II. Średni wiek chorych poddanych leczeniu wynosił 58,4 (19–73) lat. Próbę przeprowadzono w Klinice Onkologii z poradnią i we współpracy z Ośrodkiem Na-

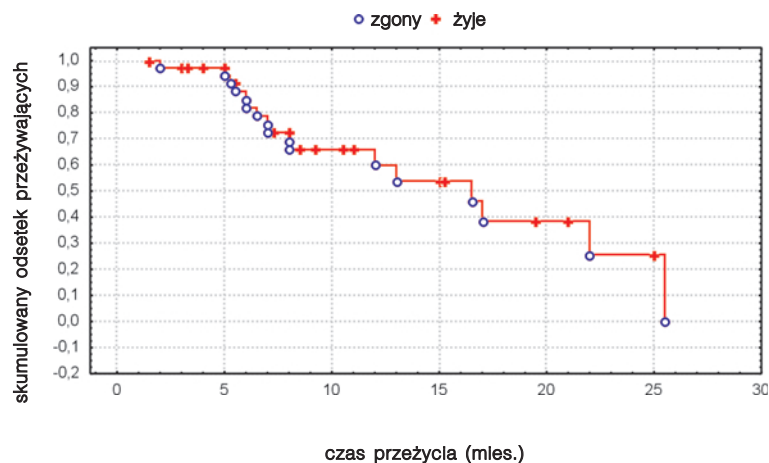
czyniowym Zakładu Radiologii CSK WAM. Szczegółowa charakterystyka w tab. 1.

Do leczenia metodą chemioterapii przetętnicznej typu *bolus* zostali zakwalifikowani chorzy spełniający kryteria włączenia: 1) IV° zaawansowania klinicznego rjg; 2) doszczętne wycięcie zmiany guzowej jelita grubego; 3) różnoczesne (synchroniczne i metachroniczne) przerzuty o lokalizacji wątrobowej; 4) weryfikację cytologiczną i/lub śródoperacyjną przerzutów; 5) mierzalne ogniskami w badaniach obrazowych (TK, USG); 6) wykluczenie rozsiewu pozawątrobowego nowotworu w badaniach dodatkowych; 7) brak operacyjności chirurgicznej zmian; 8) wiek 18–75 lat; 9) ECOG ≥-2; 10) progresja po innym leczeniu paliatywnym (chth systemowa) w badaniu obrazowym; 11) WBC – ≥4000/mm³; 12) PLT – ≥100 000/mm³; 13) Hb >10 g/dl; 14) Ht ≥30 proc.; 15) transaminazy ≤3 razy norma; 16) kreatynina ≤2 razy norma; 17) bilirubina ≤1,5 razy norma; 18) brak innych poważnych, czynnych chorób infekcyjnych lub układowych. Kryteria wyłączone z badania: 1) chorzy,

15,31±9,46 mo and controls 10,27±6,12 mo and was statistically significant ($p<0,05$). By multivariate analysis, tumor size >5 cm and number of loci >3 were independent factors of poor prognosis.

Conclusion: HAI due to liver metastases in pts with cc seems to be a palliative procedure giving the possibility for longer live.

Key words: colorectal cancer (CC), hepatic arterial infusion (HAI), palliative chemotherapy, liver metastases.



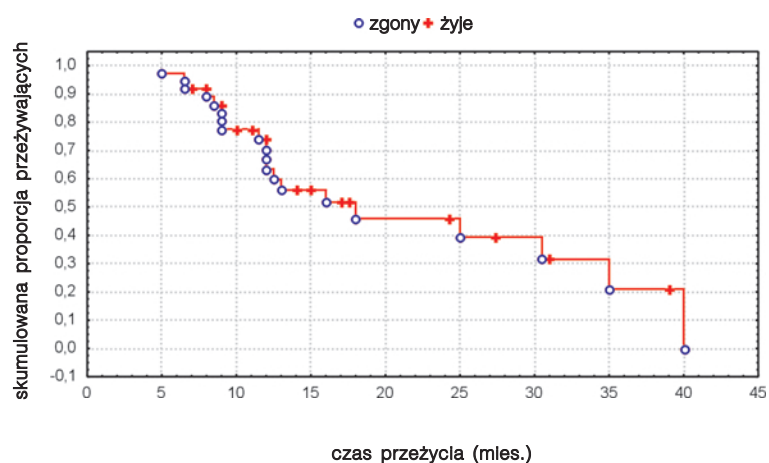
Ryc. 1. Czas przeżycia od daty HAI-th przerzutów do wątroby rjg

którzy nie spełniali kryteriów włączenia; 2) progresja w badaniu obrazowym po III kursie HAI-th; 3) zły stan kliniczny w trakcie badania.

Charakterystyka metody podawania chemioterapii do tętnicy wątrobowej

W warunkach Ośrodka Naczyniowego Zakładu Radiologii CSK WAM w znieczuleniu miejscowym 2-procentowym roztworem Xlokainy, poprzez tętnicę udową prawą lub lewą w okolicy pachwinowej lewej lub prawej pacjenci mieli zakładany selektywnie do tętnicy wątrobowej mikrocewnik typu William Cook MFS 150–20-HC-T UNIC, made in Denmark i/lub William Cook MFS

150-20-HC-T CIRRUS, made in Denmark. Poprzez mikrocewnik umieszczony w układzie tętniczym wątroby podawano 5-fluorouracyl w dawce 800–1 000 mg/m² w 100 ml 5-procentowej glukozy + 5 000 j. heparyny + 20 mg dexavenu, metodą *bolus*, tj. w czasie 15–20 min. Cykle leczenia powtarzano co 4 tyg. (±1 tydz.). W przypadku równoczesnego stosowania innego sposobu leczenia, np. chemioterapii systemowej, chemioterapię przez tętnicę wątroby podawano między kolejnymi kursami chemioterapii systemowej. Nie stosowano redukcji dawki cytostatyku na m² podawanego poprzez tętnicę wątrobową. Po podaniu chemioterapii dalsze postępowanie zgodnie z za-



Ryc. 2. Czas przeżycia od daty rozpoznania przerzutów w wątrobie rjg

sadami po arteriografiach. Czas hospitalizacji, łącznie z zabiegiem wynosił średnio 2 doby.

Badane parametry laboratoryjne z oceną obrazów tomograficznych

U wszystkich pacjentów monitorowano parametry hematologiczne i biochemiczne krwi przed każdym kursem, w 1., 7. i 14. dobie po zabiegu. Odpowiedzi na leczenie oceniano po 3 kolejnych kursach co 3–4 mies. badaniem obrazowym tomografii komputerowej (TK) wg zaleceń WHO.

Analiza statystyczna

Dokonano analizy statystycznej parametrów hematologicznych i biochemicznych 3 kolejnych kursów chemioterapii w oparciu o nieparametryczny test różnicy rang Wilcoxon. Różnice określano jako statystycznie istotne, gdy $p < 0,05$. Wszystkie kursy oceniono wg tablic toksyczności WHO. Krzywą przeżycia badanej grupy chorych wykreślono w oparciu o analizę niekompletnej obserwacji metodą Kaplan-Meiera.

Opracowania bazy danych i przeprowadzenia analizy statystycznej danych dokonano wykorzystując licencjonowany program komputerowy: STATISTICA 5.1 PL FOR WINDOWS 958 (nr licencji sp7127971405AR35).

WYNIKI

Analiza grupy chorych poddanych chemioterapii przetętnicznej wątroby

Chemioterapii przetętnicznej izolowanych przerzutów w wątrobie w przebiegu raka jelita grubego z podaniem 5-fluorouracylu poddano grupę 38 chorych. Łącznie 38 chorym od lipca 1996 r. do czerwca 1999 r. podano 189 kursów chemioterapii. Każdy chory otrzymał średnio 4,97 (od 1 do 12) kursów chemioterapii. Średnia dawka cytostatyku wynosiła 1 500

mg/kurs. Oceniono statystycznie kinetykę zmian parametrów hematologicznych i biochemicznych w przebiegu 106 (56,1 proc.) kursów chemioterapii. Analizowano zmiany powyższych parametrów po I, II i III kursie, gdzie I kurs otrzymali wszyscy chorzy, II kurs – 37 chorych, a III – 31 chorych.

Ocena toksyczności chemioterapii przetętnicznej wątroby wg skali WHO

Oceniono toksyczność 138 (73 proc.) kursów chemioterapii przetętnicznej wątroby wg skali toksyczności WHO u 38 chorych. Łącznie podano 189 kursów chemioterapii. Ze względu na niepełną dokumentację po każdym kursie leczenia nie udało się odtworzyć toksyczności pozostałych 51 (27 proc.) kursów leczenia. Odnotowano 12,3 proc. całkowitą toksyczność wg skali WHO 138 kursów chemioterapii przetętnicznej wątroby. Najczęstszym powikłaniem III i IV° było zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Wystąpiło u 2 chorych w trakcie 10 kursów chemioterapii. Nie obserwowano toksyczności narządowej z zakresu wątroby, nerek, płuc, serca, układu nerwowego. Obserwowaną toksyczność przedstawia tab. 2.

Ocena odpowiedzi chemioterapii przetętnicznej wątroby

Uzyskano 3 (8 proc.) odpowiedzi całkowitych (CR), przy czym jedną chirurgiczną po neoadjuwantowym leczeniu chemioterapią przetętniczną wątroby, 1 (2,6 proc.) małą remisję (MR) (zmniejszenie guzów przerzutowych o 30 proc.), oraz 18 (47 proc.) stabilizacji (SD), w tym 1 przed leczeniem chirurgicznym. Całkowitą odpowiedź pod postacią CR, MR, SD odnotowano u 21 (55 proc.) chorych. Brak odpowiedzi na leczenie obserwowano u 17 (45 proc.) chorych (PD). Średni czas trwania odpowiedzi wynosił 6,38 ($\pm 3,80$) mies. w przedziale 3–15 mies.

Czas przeżycia od daty rozpoczęcia przetętnicznej chemioterapii wątroby

Średni czas przeżycia w badanej grupie chorych od chwili rozpoczęcia chemioterapii przetętnicznej ognisk przerzutowych w wątrobie w przebiegu raka jelita grubego wynosił 10 mies. (1,5–25 mies.), CI 95 proc. – 8–12 proc. W chwili ukończenia obserwacji 17 (45 proc.) chorych nadal żyje, a 21 (55 proc.) zmarło z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej. Na podstawie krzywej przeżycia wg estymatora Kaplan-Meiera dla grupy o niezakończonych obserwacji ok. 45 proc. chorych przeżyło 12 mies., a 20 proc. 24 mies. (ryc. 1.).

Czas przeżycia grupy badanej

Czas przeżycia badanej grupy wynosił średnio $15,31 \pm 9,46$ (5–40) mies., CI 95 proc. – 12–18,5 proc. Do dnia ukończenia obserwacji żyło 17 (44,7 proc.) chorych.

Na podstawie skumulowanej krzywej przeżycia Kaplan-Meiera istotna różnica w przeżyciu zaczyna zaznaczać się ok. 10. mies. obserwacji, gdzie odsetek przeżywających wynosi ok. 80 proc., by zmniejszyć się w 12. mies. do ok. 60 proc. Procent przeżywających po 2 latach obserwacji w badanej grupie wynosi 40 proc., a po 3 ok. 20 proc. Najdłuższa odnotowana obserwacja wynosiła 40 mies. (ryc. 2.).

DYSKUSJA

Przerzuty raka jelita grubego do wątroby stanowią coraz bardziej istotny problem kliniczny tej grupy chorych. Na podstawie danych z piśmiennictwa przyjmuje się, że od chwili rozpoznania tego nowotworu, u ok. 50 proc. chorych już są, lub w ciągu najbliższych 2–3 lat pojawią się ogniska przerzutowe w wątrobie. Tylko u ok. 10 proc. chorych spośród tej grupy można będzie zastosować radykalne leczenie chirurgiczne, natomiast

Tab. 3. Przeżycia 1-, 2-, 3-, 4- i 5-letnie odnotowane w pracach autorów u chorych z rjg, poddanych chemioterapii lokoregionalnej wątroby

AUTOR	Lp. chorych 1	Procentowy czas przeżycia (proc.) – lata				
		2	3	4	5	
N. Kemeny i wsp.	42	86	62	31	15	7
* Y. Arai i wsp.	32	85	55	20	10	5–8
* M.J. O'Connell i wsp.	40	65	35	15	–	–
N. Kemeny i wsp.	250	71–92	55–71	16–41	–	–
J.A.M. Van Laar i wsp.	532	66	30	–	–	–
* Korniluk i wsp.	38	75	40	20	–	–

na podstawie estymatora krzywej przeżycia Kaplana-Meiera

pozostałe 90 proc. będzie wymagać leczenia paliatywnego [9, 1].

Niestety, aż 90 proc. chorych spośród 50 proc. zagrożonych pojawieniem się przerzutów do wątroby nie kwalifikuje się już w trakcie rozpoznania ich obecności do leczenia radykalnego. Istniejące liczne metody leczenia paliatywnego przerzutów w wątrobie świadczą o złożoności problemu, jak również o niezadowolających wynikach tych terapii. Najwięcej opracowań i doniesień w literaturze dotyczy chemioterapii dotętnicznej wątroby z zastosowaniem 5-fluorouracylu (5-Fu) i jego pochodnej (FUDR). W pojedynczych badaniach, na małych liczebnie grupach chorych odnotowuje się wysokie, nawet przeszło 90 proc. odsetki odpowiedzi obiektywnych oraz ok. 10-procentowe przeżycia 5-letnie [10, 11, 12, 13, 14]. W większości badań, przy zastosowaniu ww. metody obserwuje się, zwiększenie procentowe przeżyć krótkich (1-, 2-, 3-letnich), natomiast nie odnotowuje się wpływu tego sposobu leczenia na przeżycia długie (5-letnie) w porównaniu z innymi metodami [10, 15, 16, 11, 5, 17, 14].

Metaanaliza przeprowadzona w 1996 r. przez Harmantasa i wsp. na podstawie 149 publikacji, wykazała wyższą skuteczność chemioterapii dotętnicznej w porównaniu z chemioterapią systemową. Różnica w przeżyciu chorych do-

tyczyła jednak przeżyć krótkich i wynosiła 10 proc. po roku i 6 proc. po 2 latach [18].

W większości przeprowadzonych badań cytostatyki był podawany w sposób ciągły w różnych przedziałach czasu, od paru dób do 14 dni poprzez mikrocewnik umieszczony w układzie tętniczym wątroby [10, 16, 11, 5, 17]. W naszym badaniu cytostatyki podawano metodą *bolus* przez 10–20 min, poprzez mikrocewnik wprowadzony selektywnie do tętnicy wątrobowej, a następnie po podaniu cytostatyki był usuwany z układu tętniczego. Zaletą stosowania chemioterapii lokoregionalnej wątroby metodą *bolus* jest podanie wysokiej dawki 5-Fu w krótkim przedziale czasu, co umożliwia osiągnięcie wysokiego stężenia leku w zmianach przerzutowych przy mniejszej toksyczności ogólnoustrojowej, zmniejszone jest ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym wątroby, związane m.in. z wpływem działania mechanicznego mikrocewnika na naczynia tętnicze.

Odnotowana całkowita toksyczność III i IV° WHO 138 kursów terapii u 38 chorych, wynosiła 12,3 proc. W porównaniu z toksycznością uzyskaną w badaniach innych autorów, którzy dodatkowo obserwowali: zwłóknienie dróg żółciowych – do 29 proc. chorych, owrzodzenie żołądka i dwunastni-

cy – do 16 proc. chorych, podwyższenie wartości prób wątrobowych – do 80 proc., czy też zakrzepicę tętnicy wątrobowej podanej cewnikowaniu, toksyczność uzyskaną w naszym badaniu należy określić jako małą [10, 19, 11, 12, 13, 14]. W badaniach N. Kemeny i wsp. obserwowano zwłóknienia dróg żółciowych do 29 proc. przypadków chorych poddanych chemioterapii dotętnicznej wątroby [20, 11]. Efekt zwłóknienia dróg żółciowych może zostać odnotowany przy stosowaniu dotętnicznym 5-Fu przy dawce powyżej 1 500 mg. Profilaktyczne stosowanie leków glikokortykosteroidowych (dexametazon) i heparyny w naszym badaniu pozwoliło zapobiec wystąpieniu powyższego powikłania oraz zakrzepicy cewnikowanych naczyń tętnicznych wątroby. Wadą metody było zbyt krótkie działanie 5-Fu. Być może dlatego uzyskano tylko u 3 (8 proc.) chorych całkowitą remisję (CR), w tym u 1 chorej po następnym leczeniu chirurgicznym, a u 1 (2,6 proc.) chorego zmniejszenie przerzutu o ok. 30 proc. (mała remisja – MR). Jednak u 18 (47 proc.) chorych uzyskano stabilizację przerzutów w wątrobie, tj. zahamowanie powiększania się ognisk i niszczenia prawidłowego mięszu wątroby. Procent uzyskanych odpowiedzi nie zawsze ma przełożenie na wydłużenie czasu przeżycia, np. w trakcie chemo-

embolizacji (ok. 60 proc. odpowiedzi), czy też izolowanej perfuzji wątroby (80–100 proc. odpowiedzi), pomimo obiecujących odpowiedzi nie udaje się poprawić czasu przeżycia chorych, który wynosi odpowiednio 7–8 mies. i ok. 15 mies. [21, 22, 15, 20, 23, 24, 25, 26, 27].

W innych badaniach autorzy otrzymywali: 0–12,5 proc. odpowiedzi całkowitych (CR), 8–13 proc. małych remisji (MR) oraz 27–100 proc. odpowiedzi częściowych. Zastanawiające jest to, dlaczego w naszym badaniu nie odnotowano takich odpowiedzi, otrzymano natomiast wysoki odsetek procentowy stabilizacji (47 proc.), inni autorzy – 18–19 proc. [10, 20, 11, 12, 13]. Być może odpowiedź na to pytanie jest zawarta w samej metodzie stosowania chemioterapii lokoregionalnej wątroby (metoda *bolus*, co 4 tyg. w dawce 800–1 000 mg/m²) lub w kwalifikacji chorych do powyższej metody.

W porównaniu z badaniami innych autorów (tab. 3.) [10, 16, 11, 5, 13] uzyskano porównywalne czasy przeżyć krótkich: 1-, 2- i 3-letnich, które wynosiły odpowiednio: 65–75 proc., 40 proc., 20 proc. N. Kemeny i wsp. w grupie 250 chorych poddanych chemioterapii dotętnicznej wątroby z powodu obecności ognisk przerzutowych raka jelita grubego otrzymali następujące procentowe odsetki przeżyć: 1 roku – 71–91 proc., 2-letnie – 55–71 proc., 3-letnie – 3–41 proc.

Pomimo obiecujących wyników nadal brak jest skutecznej metody leczenia paliatywnego przerzutów raka jelita grubego do wątroby, która miałaby przełożenie na uzyskanie większych procentowych przeżyć odległych.

PIŚMIENNICTWO

1. Taylor I. *Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies*. Br J Surg 1996; 83: 456-60.
2. Rougier P, Elias D, Lasser P. *Circonstances de decouverte et facteurs pronostiques de metastases hepatiques*. Actual Carcinolog Paris: Masson, 1985; 81-8.
3. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg 1995; 19: 59-71.
4. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. *Liver resection for colorectal metastases*. J Clin Oncol 1997; 15: 938-46.
5. Kemeny NE. *Regional chemotherapy of colorectal cancer*. Eur J Cancer 1995; Vol. 31A, Nos 7/8, pp. 1271-6.
6. Adson MA. *Resection of liver metastases. When it is worthwhile?* World J Surg 1987; 11: 511-20.
7. Hughes S, Simon R, Songhorabodi S, et al. *Resectio of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence*. Surgery 1986; 100: 278-84.
8. Nordlinger B, Jaeck D. *Traitement des metastases hepatiques des cancers colorectaux. Rapport presente au 94 Congres Francais de Chirurgie*, Paris, Sept. 1992; 181.
9. Krawczyk M. *Postęp w diagnostyce i leczeniu przerzutów nowotworowych do wątroby*. Nowotwory 1998; 48: supl. 1: 25-42.
10. Arai Y, Inaba Y, Takeuchi 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.
11. Kemeny N, Seiter K, Conti JA, et al. *Hepatic arterial floxuridine and leucovorin for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma*. Cancer 1994; 73: 1134-42.
12. Lorenz M, Staib-Sebler M, Gog C, et al. *A pilot study on intensive weekly 24-hour intra-arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for colorectal liver metastases*. Oncology 1998; 55: 53-8.
13. Meta-Analysis Group in Cancer. *Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors*. J Clin Oncol 1998; 16: 3537-41.
14. Tournigand Ch, Louvet Ch, Aimery de Gramont, et al. *Bimonthly high dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour infusion with interferon-alpha-2a in patients with advanced colorectal carcinoma*. Cancer 1997; 79: 1094-9.
15. Bavisotto L, Patel NH, Althaus SJ, 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.
16. JAM van Laar, Rustum YM, Ackland SP, et al. *Comparision of 5-fluoro-2'-deoxyuridine with 5-fluorouracil and their role in the treatment of colorectal cancer*. Eur J Cancer 1998; Vol. 34, No. 3, pp. 296-306.
17. O'Connell MJ, Nagorney DM, Bernath AM, 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.
18. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. *Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver*. Cancer 1996; 78: 1639-45.
19. Grem JL. *Systemic treatment options in advanced colorectal cancer: perspectives on combination 5-Fluorouracil plus Leucovorin*. Semin Oncol 1997; 24 (suppl. 18): S18-8 – S18-18.
20. 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.
21. Alexander HR Jr., Bartlett DL, Libutti SK, 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.
22. Alexander HR, Fraker DL, Bartlett DL. *Isolated limb perfusion for malignant melanoma*. Semin Surg Oncol 1996; 12: 416-28.
23. Eggermont AMM, Koops HS, Klausner JM, et al. *Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas*. Ann Surg 224: 1996; 756-65.
24. Fraker DL, Alexander HR. *The use of tumor necrosis factor in isolated limb perfusions for melanoma and sarcoma*. In DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA, et al. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott, 1993; pp. 329-46.

1. Taylor I. *Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and*

25. Marinelli A, de Brauw LM, Beerman H, 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.
26. Tellez C, Lyster MT, Talamonti M, 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.
27. Vahrmeijer AL, Van Dierendonck JH, Van De Velde CJH. *Treatment of colorectal cancer metastases confined to the liver.* Eur J Cancer 1995; Vol. 31A, No. 7/8, pp. 1238-42.

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