

INFUZIA ARTERIALĂ HEPATICĂ (HAI) ȘI ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ A CHIMIOTERAPIEI ÎN METASTAZELE HEPATICE NEREZECABILE ALE CANCERELOR COLO-RECTALE FAȚĂ DE CHIMIOTERAPIA SISTEMICĂ IZOLATĂ

C.Popa^{1*}, S. Simion¹, B. Popa², T. Potecă¹, Sânziana Ionescu¹

1. Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic “Colentina” - București,
*doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București
2. Laboratorul de Angiografie, Spitalul Clinic de Urgență “Floreasca” - București,
Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București

HEPATIC ARTERIAL INFUSION AND INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY IN UNRESECTABLE LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER VERSUS SYSTEMIC CHEMOTHERAPY ALONE (ABSTRACT): *Methods:* In collaboration with Angiography Lab - “Floreasca” Emergency Hospital ,14 patients with hepatic metastases of colorectal origin, unresectable, were administered hepatic intraarterial chemotherapy and 22 patients were administered only systemic chemotherapy with Oxaliplatinum 150 mg, 5 Fluorouracil 2500 mg, Follinate calcium 150 mg. *Results:* It was thus demonstrated that the therapy using HAI with 5 Fluorouracil, Pharmarubicin, Iomeron, in association with a systemic regimen based on Oxaliplatin and 5 Fluorouracil (an average of 4 cures) was efficient in 64% of cases . Moreover, tumor response to therapy allowed consequent curative resection or RFA in 18% of cases. OS was of 20 months and PFS of 11months. In *conclusion*, administering chemotherapy by hepatic arterial infusion is both efficient and well tolerated in unresectable metastases of colo-rectal cancers. Associating systemic chemotherapy improves on the response rates. The femoral catheter implant is feasible and eases the administration of palliative and neo-adjuvant treatments.

KEY WORDS: HEPATIC ARTERIAL INFUSION (HAI) , SISTEMIC CHEMOTERAPY, UNRESECTABLE LIVER METASTASES, COLORECTAL CANCER

Corespondență: Conf. Dr. Sorin Simion / Asist. Univ. Drd. Cosmin Popa, Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic „Colentina”, Șoseaua Ștefan cel Mare nr. 19-21, Sector 2, 020125, București, România; e-mail dr.cosminpopa@yahoo.com *

INTRODUCERE

Aproximativ 60% din pacienții cu cancer colorectal vor dezvolta metastaze hepatice pe parcursul evoluției bolii, iar boala metastatică va rămâne la nivelul ficatului în 30% din cazuri. Pentru 80-90% din pacienții cu metastaze hepatice de origine colorectală, care nu se pretează la rezecție hepatică sau termoablație, prognosticul este grav [1]. HAI pare o alegere logică pentru acești pacienți deoarece:

- boala metastatică este cantonată la nivel hepatic
- metastazele hepatice ale cancerelor colo-rectale sunt perfuzate mai ales de rețeaua arterială, pe când parenchimul este perfuzat preponderent de sistemul port [2]
- metastazele hepatice ale cancerelor colo-rectale vor fi expuse la concentrații mari de substanță activă, evitând efectele de traversare a substanței prin parenchimul hepatic și efectele sistemice. [3]

* received date: 18.04.2011

accepted date: 24.05.2011

Utilizarea perfuziei arteriale hepatice (HAI) cu 5 fluorouracil (5FU), Farmarubicin, Imeron a dus la o rată de responsivitate obiectivă (ORR) de cca 78,6%. Totuși nu este clar demonstrată superioritatea față de chimioterapia sistemică în ceea ce privește supraviețuirea globală (OS), mai ales că cele două metode pot fi des întâlnite la același pacient. Este de luat în calcul și posibila progresie a bolii la nivel extrahepatic pentru pacienții tratați doar prin HAI [4]. Pentru prevenția diverselor efecte adverse s-a asociat dexametazonă (DXM) la HAI cu 5FU, Farmarubicin, Imeron.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv care a cuprins pacienții cu neoplasm colo-rectal tratați în Clinica I Chirurgie Generală, Spitalul Clinic “Colentina”, în perioada ian. 2008-ian. 2010. În această perioadă au fost tratați 36 pacienți cu metastaze hepatice, sincrone sau metacrone, nerezecabile.

Chimioterapia intraarterială s-a administrat la 14 pacienți cu metastaze hepatice de origine colorectală nerezecabile, prin colaborare cu Departamentul de Angiografie al Spitalului Clinic de Urgență “Floreasca”. 22 de pacienți au primit doar tratament sistemic chimioterapic cu Oxaliplatin 150mg, 5FU 2500mg și Calciu folinat 150 mg.

S-a demonstrat că utilizarea HAI cu 5FU, Farmarubicin, Imeron, în asociere cu un regim sistemic de 4 cure cu Oxaliplatin și 5FU a dat răspuns pozitiv în 64% din cazuri. Mai mult, răspunsul tumorii la terapie a permis rezecția curativă ulterioară în 18% din cazuri. OS a fost de 20 de luni iar durata de supraviețuire fără boală (PFS) de 11 luni.

Criteriile de includere au fost: tumoră colo-rectală confirmată anatomo-patologic rezecată cu viză oncologică; metastaze hepatice ce ocupă sub 50% din volumul hepatic care nu se pot direcționa spre rezecție sau termoablație; rezervă medulară viabilă (Hb peste 10 g/dl, WBC peste 1500 / mmc, trombocite peste 100000 / mmc), funcție hepatică bună (bilirubina sub x2 limita superioară, transaminaze sub x3 limita superioară) și absența metastazelor extrahepatice.

În ceea ce privește *tehnica HAI*, am utilizat un cateter intrahepatic arterial Cobra 5 Fr care se implantează prin angiografie hepatică, percutan, pe traiectul arterei femurale. După cateterizare s-a verificat fluxul de citostatic spre metastaze prin introducerea de colorant (albastru de metilen 1%) în cateter, cu colorarea vizibilă a diseminărilor secundare hepatice. Pacienții au beneficiat de asociere chimioterapie intraarterială cu chimioterapie sistemică. Avantajul semnificativ constă în obținerea unor concentrații mult superioare la nivelul tumorilor, deoarece chimioterapicul se distribuie aproape exclusiv la nivelul acestora, în timp ce restul țesutului hepatic nu este vizat de chimioterapia regională.

Substanțele active utilizate au fost 5FU 750mg, Farmarubicin 60 mg și Imeron 6 ml combinat cu 4 doze de Oxaliplatin 150mg și bolus 5FU 2500mg. Tratamentul se repetă la fiecare 30 de zile până când progresia bolii, toxicitatea sau probleme de administrare duc la sistarea tratamentului. Doza de 5FU se reduce la 75% dacă apar neutropenie, trombopenie, febră sau infecție, diaree. Doza de Oxaliplatin se reduce la 85% în caz de trombocitopenie, parestezie permanentă de intensitate medie, vărsături severe în ciuda tratamentului specific. Dozele de 5FU și Oxaliplatin se mai reduc cu 15% în caz de toxicitate după prima ajustare. Oxaliplatinul se elimină dacă există disestezie permanentă asociată paresteziei.

Urmărirea pacienților s-a făcut prin examen clinic, hemoleucogramă, profilul biochimiei hepatice, efectuate înainte de fiecare ședință de chimioterapie.

Răspunsul la chimioterapie a fost luat în considerare pe baza aprecierii dimensiunilor în dinamică la intervale de 1, 3 și 6 luni prin măsurare ecografică. CT abdominal și determinarea nivelelor serice de ACE efectuate la fiecare 2 cicluri (8 săptămâni).

Răspunsul complet este definit de completa dispariție a modificărilor clinice și imagistice pentru minim 4 săptămâni.

Răspunsul parțial se definește prin reducerea cu peste 50% prin cel puțin 2 măsurători pentru minim o lună.

Progresia bolii a fost definită dacă tumora a crescut cu peste 25% sau au apărut leziuni noi (criteriile standard al WHO - World Health Organization) [5].

Din punct de vedere al *considerațiilor statistice*, pentru o rată de răspuns totală (răspuns complet sau parțial) de peste 30% tratamentul a fost considerat eficient, iar sub 15% ineficient. 6 pacienți au fost incluși în prima parte a studiului. Dacă se observă mai puțin de 2 răspunsuri la tratament, nu se mai includ pacienți în studiu. La peste 2 răspunsuri, se mai introduc alți pacienți (în acest caz 8). Per total, dacă sunt sub 6 răspunsuri la tratament, acesta este considerat ineficace. Au fost estimate perioadele de supraviețuire totală, supraviețuire fără boală, fără boală hepatică sau extrahepatică.

REZULTATE

Au fost incluși în studiu 36 de pacienți. Au predominat cancerurile colice cu metastaze hepatice sincrone (34,94%). În medie, metastazele au ocupat 35% din volumul ficatului (10–50%). Toți pacienții au primit înainte cel puțin o cură de chimioterapie de tip 5FU / Oxaliplatin (în medie 2 cure; 1-5 cure), iar regimurile inițiale au fost de tip 5FU la care s-a înregistrat lipsa răspunsului în 86% din cazuri. Progresia bolii a fost principala expresie a lipsei de răspuns. La pacienții cu răspuns parțial ideea de introducere în studiu a fost determinată de reacțiile adverse la chimioterapie sau posibilitatea de reducere rapidă a volumului metastatic în vederea unei potențiale rezecții chirurgicale.

Fezabilitatea tratamentului și toleranța

Au fost efectuate în total, 84 de ședințe de chimioterapie intrahepatică (media de 6, între 1 și 8). Incidentele la efectuarea metodei au apărut la 30% din cazuri: perfuzarea extrahepatică și migrarea vârfului cateterului în cursul procedurii, dar care nu au determinat întreruperea tratamentului. La 6 pacienți doza de Farmarubicin a trebuit să fie redusă din cauza toxicității hepatice (3 cazuri), neurotoxicității (1 caz) sau ambele (2 cazuri). Tratamentul a fost întrerupt datorită toxicității, progresiei bolii, rezecției chirurgicale sau ablației prin radiofrecvență.

Toxicitatea a fost în general medie. Cele mai frecvente (peste 10%) efecte adverse importante au fost neutropenia, neuropatia periferică cumulativă la Oxaliplatin, durerea abdominală.

Răspunsul la tratament și supraviețuirea

Un pacient din 14 a primit sub 4 ședințe de chimioperfuzie din cauza alergiei severe la farmarubicin. Acesta nu a fost măsurabil pentru răspunsul tumoral. Din cei 13 la care s-a putut evalua răspunsul, 7 (57%) au avut răspuns parțial, 4 (28,6%) au prezentat stabilizarea bolii, iar la 2 (14,3%) s-a înregistrat progresia bolii. Practic controlul bolii s-a realizat la 11 de pacienți. Per total, rata de răspuns totală cu intenție curativă a fost de 78,6%. Cei 11 de respondenți au eșuat la tratamentul sistemic chimioterapic cu 2 cure în medie (1-3 cure). Progresia bolii sub chimioterapie a fost observată 14,3% din cazuri.

Răspunsul la perfuzia intrahepatică a permis rezecția chirurgicală într-un caz și ablație prin radiofrecvență în 2 cazuri (total 3 cazuri, 21 %).

Cu o durată medie de urmărire de 18 de luni, s-au înregistrat 11 de decese. Durata totală de supraviețuire a fost în medie de 16 luni, iar durata de supraviețuire fără progresie a bolii de 7 luni.

Ceilalți 22 de pacienți au primit 4–8 (în medie 6) ședințe de polichimioterapie. 6 au avut răspuns parțial (27,2%), 8 (36,4%) au prezentat stabilizarea bolii, iar la 8 s-a înregistrat progresia bolii. Practic controlul bolii s-a realizat la 14 pacienți. Per total, rata de răspuns totală cu intenție curativă a fost de 27,2%. Progresia bolii sub chimioterapie a fost observată 36,4% din cazuri.

Răspunsul la polichimioterapie nu a încurajat rezecția chirurgicală sau ablație prin radiofrecvență (RFA).

Cu o durată medie de urmărire de 18 de luni, s-au înregistrat 19 de decese. Durata totală de supraviețuire la pacienții care au primit doar chimioterapie sistemică a fost în medie de 11 luni, iar durata de supraviețuire fără progresie a bolii de 4,5 luni.

Monitorizarea cazurilor s-a realizat prin urmărirea ecografică a dimensiunilor tumorale la o lună, 3 și la 6 luni de la începerea tratamentului.

În cazurile cu perfuzie intrahepatică de la dimensiuni medii de 40-60 mm, ale metastazelor multiple situate într-un lob sau bilateral, în 10 cazuri s-au redus la jumătate, la 2 pacienți dimensiunile rămânând neschimbate. Reducerea în dimensiuni a leziunilor este vizibilă și chiar dacă nu este spectaculoasă ea este demnă de luat în seamă ca factor de prognostic în evoluția neoplasmului colo-rectal (Fig. 1).

În cursul chimioterapiei nu au apărut complicații biliare, cum ar fi cele descrise de Rougier, hepatită toxică și scleroză biliară (colangită sclerozantă). Efectele adverse gastrointestinale au fost prezente la toți pacienții caracterizate prin grețuri, vărsături, diaree. Este necesară precizarea că s-a administrat și chimioterapie sistemică.

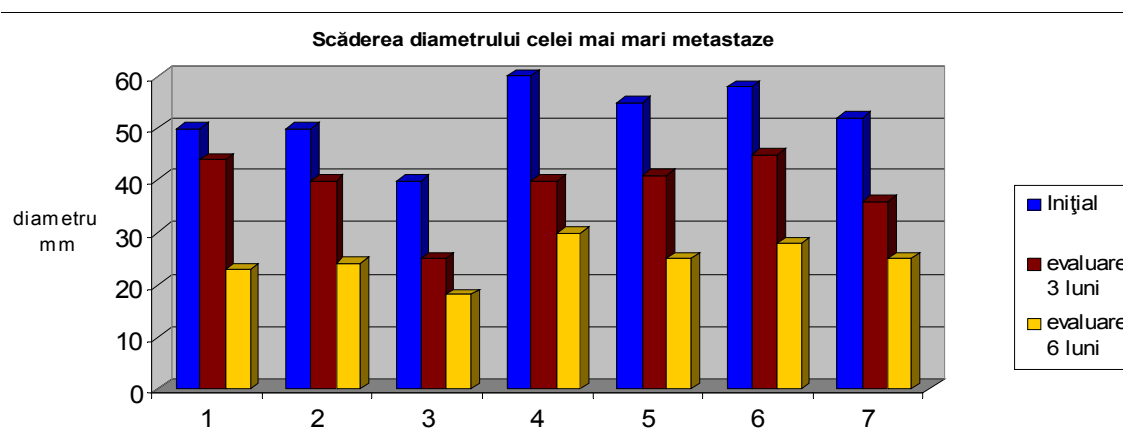


Fig. 1 Scăderea diametrului celei mai mari metastaze

DISCUȚII

Principalul rezultat al acestui studiu este că perfuzia arterială hepatică cu 5FU, Farmarubicin, Iomeron și administrarea i.v. de 5FU și Oxaliplatin a produs o rată de răspuns cu intenție curativă de 21% (posibilitate de rezecție chirurgicală sau termoablație).

Rata de control a metastazelor a fost de 72% la pacienți cu tratament intensiv al metastazelor hepatice nerezecabile ale cancerelor colo-rectale.

În prezent chimioterapia sistemică este unicul tratament unanim utilizat în tratamentul metastazelor hepatice nerezecabile din cancerele colo-rectale. Tratamentul de primă linie pe bază de 5FU și Oxaliplatin are o rată globală de răspuns de 31-62%, perioada de supraviețuire fără progresie a bolii de 6,9–8,7 luni, supraviețuirea globală medie de 14-21 luni în diversele studii efectuate. Dacă această asociere este utilizată ca tratament de a doua linie după eșecul unui tratament de primă linie bazat pe 5FU eficacitatea este mult redusă: rata globală de răspuns de 4-21%, perioada de supraviețuire fără progresie a bolii de 2,5 – 4,7 luni. Recent, la pacienții cu tumori EGFR pozitive, Oxaliplatin cu Cetuximab au crescut semnificativ rezultatele: rata globală de răspuns de 23%, perioada de supraviețuire fără progresie a bolii de 4,1 luni iar supraviețuirea globală de 8,6 luni.

Având în vedere că studiul nu folosește Cetuximab sau Bevacizumab, mai greu disponibile în acest moment, rezultatele arată chimioterapia regională ca o opțiune viabilă, chiar după eșecul unor scheme de terapie sistemică pe bază de Oxaliplatin sau Irinotecan [1].

Un important studiu realizat de White RR a raportat că rata actuală de supraviețuire la 2 ani într-un grup de 82 de pacienți tratați prin chimioterapie intraarterială hepatică combinată cu chimioterapie sistemică de 86%, față de 72% într-un grup de 74 de pacienți tratați doar prin chimioterapie sistemică [6].

Rata de supraviețuire a fost de 72,2% la cei cu terapie combinată față de 59,3% la cei cu chimioterapie sistemică [6-8].

Sunt pacienți care au devenit eligibili pentru terapie rezecțională chirurgicală sau RFA cu intenție curativă, lucru mai rar întâlnit la pacienți tratați intensiv anterior (dacă această conversie nu se realiza sub chimioterapia sistemică, greu de crezut în rezultate pozitive prin metode ulterioare). Terapia sistemică neoadjuvantă este adesea văzută ca beneficiind de doar o singură încercare, mai ales că rezecțiile de tip R0 sunt rar posibile după eșecul unei terapii de primă linie.

Altă strategie de a îmbunătăți eficacitatea chimioterapiei prin perfuzie hepatică este aceea de a o combina cu chimioterapia sistemică cu Oxaliplatin sau Irinotecan. Studii ale diverselor colective au arătat rate globale de răspuns de 90%, 87% și 74% la perfuzie hepatică arterială combinată cu regimuri cu Oxaliplatin și Irinotecan, Oxaliplatin cu 5FU și Leucovorin, respectiv Irinotecan izolat. Aceste studii nu utilizau pacienți cu terapie anterioară cu Oxaliplatin [7-10].

Studiul realizat de Boige și colab de la Institutul Gustave Roussy, (Villejuif – Franța) pe 44 de pacienți care au primit în medie 9 cicluri de chimioterapie intraarterială hepatică cu Oxaliplatin și chimioterapie sistemică cu 5FU și Leucovorin observă rată de răspuns parțial în 24 de cazuri (62%); răspunsul tumoral a permis conversia spre rezecție chirurgicală în 7 cazuri și spre RFA la 1 caz (total 8 cazuri, 18%). Durata de supraviețuire fără progresie a bolii respectiv supraviețuirea globală au fost de 7 luni și 16 luni [1].

Deși chimioterapia prin perfuzie arterială hepatică (HAI) a fost asociată cu o rată de răspuns globală și supraviețuire globală crescute, s-a observat o scădere semnificativă a duratei fără progresie a bolii, față de tratamentul sistemic. Aceasta duce la ideea de a combina cele două metode de tratament. În acest studiu perioada fără progresie a bolii la nivel hepatic și extrahepatic a fost de 9 și 7 luni.

Aceste rezultate s-ar putea îmbunătăți prin administrarea concomitentă de terapii sistemice cu Irinotecan și/sau utilizare de terapii țintite ca inhibitori de EGFR sau de angiogeneză.

Profilul toxicității observat este superpozabil pe cel al altor studii, sugerând buna toleranță a perfuziei hepatice arteriale. Durerea abdominală post-procedurală a fost observată la cca 50% din pacienți, dar a necesitat tratament cu opiacee doar la 6% din ei. Se confirmă lipsa toxicității biliare, chiar pentru administrare concomitentă de Dexametazonă, deci HAI devine o metodă tot mai sigură de terapie [11].

CONCLUZII

Administrarea chimioterapiei prin perfuzie arterială hepatică este eficientă și bine tolerată pentru metastazele hepatice nerezecabile ale cancerelor colo-rectale. Procedura de implantare a cateterului pe cale femurală este fezabilă și face administrarea puțin invazivă pentru tratamentele paliative și chiar neoadjuvante.

BIBLIOGRAFIE

1. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, Dromain C, Pocard M, Ducreux M. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5 fluorouracil2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann of Surg Oncology*. 2008; 15(1): 219-226.
2. Breedis C, Young C. The blood supply of neoplasm in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969-974.
3. Chen GHG, Gross JF. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980; 63: 31-40.
4. Meta-Analysis group in Cancer Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-258.
5. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 1979.
6. White RR, Jarnagin WR. The role of aggressive regional therapy for colorectal liver metastases. *Cancer Invest*. 2007; 25(6): 458-463.
7. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, Salmon J, Julien J, Gallot D. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1992; 10: 1112-1118.
8. Kemeny N, Gonen M, Sullivan D et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2687-2695
9. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Leny HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE 2nd, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomised trial of efficacy, quality of life, and molecular markers. *J Clin Oncol*. 2006; 24(9): 1395-1403.
10. Kemeny N, Jarnagin W, Paty P et al. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4888-4896.
11. Iliana Diana, Mintioan Corina, Cărbăneanu A, Miclăuș Codruța, Iliana R, Nicola T. Chimioterapia intaraarterială intrahepatică pentru metastaze hepatice ale cancerului colorectal *J Chir*. 2008; 4(2): 90-93.