

Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına uygulanan transarteriyel kemoembolizasyon tedavisinin erken dönem sonuçları ve komplikasyonları

Outcomes and complications of transarterial chemoembolization on colorectal cancer with liver metastases

Muhammet ARSLAN¹ , Serkan DEĞİRMENCİOĞLU² , Muhammed TEKİN HATUN¹ , Atike Gökçen DEMİRAY² 

¹ Pamukkale Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi Onkoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz.

Amaç: Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına uygulanan transarteriyel kemoembolizasyon tedavisinin sağ kalıma etkisini ve işleme bağlı komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ortalama yaşları 63 olan 57 hasta ve 112 transarteriyel kemoembolizasyon işlemi retrospektif olarak tarandı. Dosya kayıtlarından hastaların sağ kalım oranları ve işleme bağlı komplikasyonları değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalar transarteriyel kemoembolizasyon işlemine tolere etti. Hastalarımızda 1 yıllık sağ kalım oranı %58.4, 2 yıllık sağ kalım oranı 26.5 olarak hesaplandı. Ortalama sağ kalım 18.5 ay olarak bulundu. Toplam 32 hastada 62 kez postembolizasyon sendromu olduğu bir hastada ise işlem sonrası hepatik apse olduğu belirlendi.

Sonuç: Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına uygulanan transarteriyel kemoembolizasyon minimal invaziv ve düşük majör komplikasyon oranlarına sahip bir tedavi yöntemidir. Transarteriyel kemoembolizasyon metastatik karaciğerli kolorektal kanserli hastalarda etkili palyatif bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, metastaz, kolorektal kanser, kemoembolizasyon

Abstract

Background: To retrospectively evaluate the survival rates effectiveness and complications of transarterial chemoembolization on colorectal cancer with liver metastases.

Material and Methods: Fiftyseven patients (mean age 63) and 112 procedures with colorectal cancer liver metastases retrospectively underwent. Survival times and periprocedural complications were assessed.

Results: The treatment was tolerated well by all patients. Survival rate for 1 and 2 years from first transarterial chemoembolization was 58.4% and 26.5%, respectively. Median survival time was 18.5 months. There were 62 times postembolization syndrome in 32 patients after transarterial chemoembolization. One patient had abscess in liver after chemoembolization.

Conclusions: Transarterial chemoembolization is a minimally invasive treatment for liver metastases of colorectal carcinomas and has little major complications. Transarterial chemoembolization is one of an effective palliative treatment for metastatic colorectal cancer.

Keywords: Liver, metastasis, colorectal carcinoma, chemoembolization.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Muhammet ARSLAN

Kınıklı mah. Pamukkale Üniversitesi
Hastanesi Girişimsel Radyoloji Bölümü
Pamukkale/Denizli

Tel: +90 (505) 795 59 60

Fax: +90 (258) 296 60 01

E-mail: dr.marslan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 28.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 12.12.2018

Giriş

Karaciğer metastazları kolorektal kanserli hastaların %30'unda görülür ve kolorektal kanserli hastaların ölümlerinin üçte ikisinden sorumludur (1). Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde metastaz sadece karaciğerle sınırlı olduğundan cerrahi ile tam kür için tedavi şansları vardır (2,3). Karaciğer metastazı yaygın olan veya karaciğer hariç diğer uzak organ metastazları bulunan hastalar ise genellikle unrezektabl kabul edilir. Geçmişte bu hastalar için tek seçenek kemoterapi iken günümüzde perkütan ablasyon yöntemleri (radyofrekans ve mikrodalga ablasyonlar) ve transarteriyel tedaviler (kemoembolizasyon, radyoembolizasyon) de tedavide kullanılmaktadır. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinde tümörü besleyen damara kemoembolizasyon ajanları vererek hem selektif kemoterapi hem de tümörü besleyen arterin embolizasyonunu sağlanmaktadır. TAKE işleminde tümörün yaklaşık %90, normal karaciğer parankiminin ise %25 oranında hepatik arterden beslenmesinden yararlanır. İşlem karaciğer tümöründe nekroza neden olurken normal karaciğer parankimine neredeyse hiç zarar vermemektedir (4). Çalışmamızda karaciğer metastazı nedeniyle opere edilemeyen 53 kolorektal kanserli hastaya yaptığımız 110 TAKE işleminin hasta sağ kalımına etkisini ve komplikasyonlarını araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmadan önce hastanemiz etik kurul komitesinden onay alınmıştır. Çalışma sırasında Helsinki Bildirgesi'ne uyulmuştur. 01/01/2012 - 01/09/2017 tarihleri arasında kurumumuz girişimsel radyoloji bölümünde kolorektal kanserli hastalardan karaciğer metastazı nedeniyle TAKE uygulanan hastaların elektronik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenerek çalışma kağıdına kaydedildi. Toplam 57 hastadan elektronik kayıtlarından yeterli verilere ulaşamadıklarımız ve konvansiyonel lipoidollü TAKE yapılanlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri tablo 1'de gösterilmektedir. Geriye kalan 53 hastaya yapılmış toplam 110 TAKE işlemi hasta sağ kalımı ve işlem komplikasyonları açısından değerlendirildi. 53 hastanın 1 yıllık, 49 hastanın ise 2 yıllık takipleri yapılabildi.

TAKE işleminden önce hepatik arter varyasyonlarını değerlendirmek ve tümörü besleyen artere navigasyon teşkil etmesi için dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi tetkiki yapıldı. Portal venin açıklığı değerlendirilip, hepatik arteriyel yapılarının orijini (çölyak trunku veya süperior mezenterik arter) ve hangi seviyeden aortadan çıktığı not edildi. Hastalara vasküler giriş bölgesine lokal anestezi yapıldı. Bunun haricinde anestezi veya premedikasyon uygulanmadı. Vasküler akses ortak femoral artere Seldinger yöntemiyle girilerek sağlandı. 5-f Simmons 1(Cordis, Cardinal Health, San Francisco, CA, USA) kateter ile çölyak trunkus veya süperior mezenterik artere ulaşıldı.

Hepatik artere ve daha distal dallarına 2.7-F mikrokater (Renegade, Boston Scientific, Natick, MA and Progreat, Terumo, Tokyo, Japan) ile ulaşıldı. Antikanser ilaç olarak 100mg irinotekan ilaç yüklenebilir partiküllerle birlikte hastaya verildi. Aynı lobda birden fazla tümör varsa aynı seansta tedavi edilmeye çalışıldı. Her iki lobda da tümör varsa sadece bir lobdaki tümör tedavi edilerek diğer lobdaki tümörün tedavisi 4 hafta sonraya planlandı.

Analizler IBM SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik analiz paket programında yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sağ kalım oranları ve TAKE işlemine bağlı komplikasyonlar incelendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Hasta örneklem hacmi düşük olduğunda nonparametrik testler kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan yaşları 44 ile 80 arasındaki 53 hastaya 110 TAKE işlemi yapıldığı tespit edildi. Otuz hastaya TAKE işlemi sadece bir kez yapılırken, 9 hastaya 2 kez, 7 hastaya 3 kez, 2 hastaya 4 kez, birer hastaya da 5, 6, 7 ve 10 kez işlem yapıldığı tespit edildi. Tekrarlayan TAKE işlemlerinin en çok yeni oluşan lezyonlar nedeniyle yapıldığı tespit edildi. İşlem yapılan tümörlerin ortalama boyutu 7.2 cm en büyük tümör boyutu 15,5 cm iken en küçük tümör boyutu 1 cm olarak bulundu. Hastalarımızın sadece 10 tanesinde tek tümör bulunurken hasta başına ortalama 5.07 tümör mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi 22 ay (12-42 ay), hastalarımızın ilk kemoembolizasyon işleminden sonra ortalama sağ kalımları 18.5 ay olarak hesaplandı. İlk TAKE'den sonra 53 hastada 1 yıllık sağ kalım oranı %58.4, 49 hastamızda 2 yıllık sağ kalım oranı % 26.5 olarak hesaplandı.

Komplikasyon olarak 110 işlemde 62'sinde postembolizasyon sendromu görülürken sadece 1 vakada karaciğerde apse oluşumu görüldü. Apsenin hastanın predispozan faktörlerden şeker hastalığına (diyabetes mellitus) sahip olduğu belirlendi. Postembolizasyon sendromu ve hepatik apsedan başka komplikasyon gözlenmedi. TAKE yapılan hastalarımızın demografik bilgileri, sağ kalım oranları ve TAKE işlemi komplikasyonları tablo 2'de belirtilmektedir.

Tartışma

Karaciğerde görülen en sık malign tümör metastazlardır bunlarında büyük bölümü gastrointestinal sistem tümörlerine bağlıdır (4). Gastrointestinal tümörlerden de en sık kolorektal kanserlerin metastazı görülür. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %40'unda karaciğer metastazı görülür (5). Cerrahi rezeksiyona uygun metastazlarda ortalama sağ kalım 28-46 aydır (4,6). Cerrahiye uygun olmayan ve sadece semptomatik tedavi uygulanan karaciğer metastazlarında ise ortalama sağ kalım 8 aydır (4).

TAKE özellikle cerrahi tedavi uygulanamayan malign karaciğer tümörlü hastalarda kullanılan minimal invaziv palyatif bir tedavi yöntemidir. Kolon kanserli hastalarda TAKE'nin sağ kalımı artırdığına dair İngilizce yayınlar bulunmaktadır ancak literatürde Türkçe yayın bulunmamaktadır (7-9).

Tablo 1. Hasta dahil olma ve dışlama kriterleri

Dahil Olma Kriterleri
1.Çalışma kriterlerimiz
Patolojik olarak kolorektal kanser tanısı olanlar
Karaciğer metastazı nedeniyle TAKE uygulanan hastalar
Survey analizi için yeterli süre takibini yapabildiğimiz hastalar (en az bir yıl)
18-85 yaş arası hastalar
2.Transarteriyel kemoembolizasyon kriterleri
Bilgilendirilmiş onam formunun hasta tarafından imzalanmış olması
Portal venin açık olması
Tümörün unresectable olması
Koagülasyon parametrelerinin normal olması (INR<1.5 veya trombosit sayısı>50000/µl)
Kontrast madde alerjisi olmaması
Böbrek fonksiyonlarının normal olması
Sarılık olmaması (serum bilirubini düzeyinin 3 mg 'ın altında olması)
Tümörün karaciğerin 2/3 ünden daha az yer kaplaması
18-85 yaş arasında hastalar
İlaç yüklenilebilir embolizan ajanlarla TAKE yapılan hastalar
ECOG performans skoru 0, 1 ve 2 olan hastalar

Dışlama Kriterleri:

Yukarıda belirtilen inclusion kriterlerini karşımayanlar
Gebelik
Hepatik ensefalopati
Konvansiyonel TAKE yapılanlar

Çalışmamızda ilk yapılan TAKE 'den sonra sağ kalım ortalamamız 18.5 aydı. Semptomatik tedaviye göre TAKE'nin sağ kalımı artırması çalışmamızda en önemli sonuçtu.

Aliberti ve ark. (10) yaptıkları faz 2 çalışmada metastatik karaciğere sahip kolorektal kanserli hastalarda TAKE'nin %78 hastada etkili olduğunu ve TAKE uygulanan hastalarda ortalama sağkalımın 25 ay olduğunu bulmuşlar. Fiorentini ve ark. (11,12) yaptıkları faz 2 ve 3 çalışmalarda irinotekan ile yüklenmiş ilaç yüklenilebilir embolizan ajanlarla yapılan TAKE'nin sadece fluorourasil ve folinik asit (FOLFIRI) alanlara göre daha uzun sağ kalım oranlarına sahip olduğunu kanıtlamış.

Martin ve ark. (13) yaptıkları faz 1 çalışmada 10 kolorektal kanserli ve nonrezektabl karaciğer metastazına sahip

hastalara hem ilaç yüklenilebilir ajanlarla TAKE hem de sistemik fluorourasil ve oksaliplatin (FOLFOX) tedavisi vermişler. Dokuz ve 12 ay sonunda tüm hastalarda parsiyel veya tam yanıt aldıklarını bildirip ortalama sağ kalımı 15.2 ay olarak bulmuşlar. 4 hastada karaciğerdeki tümör cerrahiye veya lokal ablatif tedaviye uygun hale gelmiş. TAKE ve diğer tedavi yöntemlerinin en önemli amaçlarından biri de down-stage sağlayarak hastayı cerrahiye uygun hale getirmektir. TAKE diğer tedavilere engel olmayarak hastalığın evresini azaltabilmektedir(14).

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, sağ kalım oranları ve işlem komplikasyonları

Özellikler	N	Yüzde (%)
Yaş		
Ortalama	63.47	
SD	10.80	
Cinsiyet		
Erkek	39	73.5
Kadın	14	26.5
Sağ kalım		
Ortalama	18.5	
1 yıl	31	58.4
2 yıl	13	26.5
Komplikasyon		
Postembolizasyon Sendromu*	62	56.3
Karaciğer apsesi*	1	0.9

* Transarteriyel kemoembolizasyon sayısına göre

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda kararların multidisipliner yaklaşımlarla onkoloji konseylerinde verilmesi önerilmektedir(15). Tümör çıkarılmaya uygunsa öncelikle cerrahi tedavi önerilmektedir (16). Eğer cerrahiye uygun değilse sistemik kemoterapi, lokal ablatif tedaviler, hepatik arterden kemoteropatik infüzyonu, TAKE ve radyoembolizasyon diğer tedavi seçeneklerimizdir (17). Radyofrekans ve mikrodalga ablasyonda temel strateji radyofrekans ve mikrodalga gibi enerjileri kullanarak tümör içerisinde büyük ısı değişimi yapmak, bu sayede geri dönüşümsüz hücre hasarı meydana getirmek ve çevre sağlıklı dokulara zarar vermeden canlı tümörel dokuyu nekroza götürmektir (18). Radyofrekans ve mikrodalga ablasyon yöntemleri, metastazlarda cerrahiden sonra ikinci seçenek durumundadır ve en sık kolorektal kanser metastazlarının tedavisinde kullanılırlar (18,19). TAKE ve radyoembolizasyon sistemik kemoterapiye direnci olan hastalarda daha çok tercih edilmektedir. Hem cerrahi olamayan hem de sistemik kemoterapiye yanıtı olmayan hastalarda bile TAKE ve radyoembolizasyon kısmi yanıt verebilmektedir (14,20). Ayrıca her iki lobda multiple lezyonlara da TAKE yapılabilir. Ancak genellikle bir TAKE'de sadece bir lobdaki lezyonlara müdahale edil-

mehtir. Diğer lobda da tümör varsa karaciğer yetmezliğine sebep olmamak için ikinci seans TAKE'de bunlara işlem yapılmaktadır. Biz de hastalarımızın %45'ine tekrarlayan TAKE yaptığımızı bulduk. Tekrarlayan TAKE yapmamızın en önemli nedeni takipte yeni ortaya çıkan tümör iken, her iki lobda tümör olması ve tedavi edilen tümörün takipte tekrar vaskülarize olması diğer sebeplerdi.

TAKE sonrası oluşan komplikasyonlar vasküler ve vasküler dışı olarak ikiye ayrılabilir (21). Vasküler komplikasyonlar vasküler giriş yeri yaralanmaları, hepatik arter yaralanması, pulmoner emboli ve hedef dışı embolizasyonlardır. Vasküler olmayan komplikasyonlar ise postembolizasyon sendromu, hepatik apse ve biliomalar, hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, biliyer striktürler, sepsis, karaciğer rüptürü, safra kesesi rüptürü ve kolesistitdir (21-23). eşit olarak çok sayıda komplikasyon bildirilmiş olsa da majör komplikasyon görülme oranı işlem başına %0.84 olarak bildirilmiştir. Bizim alışmamızda da majör komplikasyon olarak sadece 1 vakada hepatik apse görülmüştü. En sık görülen komplikasyon olan postembolizasyon sendromunun tedavisi semptomatik olup çalışmamızda işlem başına %56.3 olarak hesaplandı. Bu oran literatürde belirtilen %60-80'e göre biraz düşüktü (24).

Çalışmamız retrospektif olduğu için hasta dosyalarından ulaşabildiğimiz verilerle inceleme yapabildik. Klinik tecrübemiz ile TAKE diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda uygulanan palyatif bir tedavi yöntemi olduğundan sağ kalım oranları daha düşük çıkmış olabilir.

Sonuç olarak kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına TAKE düşük majör komplikasyon oranına sahip güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir. Ayrıca semptomatik tedaviye göre sağ kalımı artırdığı için opere edilemeyen karaciğer metastazlarında palyatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, Maru D, Clarke CN, Passot G, et al. Embryonic origin of primary colon cancer predicts pathologic response and survival in patients undergoing resection for colon cancer liver metastases. *Ann Surg* 2018;267(3):514-520.
2. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-684.
3. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009;96(10):1101-1113.
4. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009;250(1):281-289.
5. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: Factors affecting outcomes a 10-year experience at a single center. *Radiology* 2016;278(2):601-611.
6. Yoon SS, Tanabe KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998;7:197-207.
7. Tellez C, Benson A and Lyster M: Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998;82:1250-1259.

8. Nishiofuku H, Tanaka T, Matsuoka M, Otsuji T, Anai H, Sueyoshi S, Inaba Y, Koyama F, Sho M, Nakajima Y and Kichikawa K: Transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin powder mixed with degradable starch microspheres for colorectal liver metastases after FOLFOX failure: Results of a phase I/II study. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(1):56-65.
9. Albert M, Kiefer M, Sun W, Haller D, Fraker DL, Tuite CM, Stavropoulos SW, Mondschein JI and Soulen MC: Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011;117(2):343-352.
10. Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, Pomerri F, Tilli M, Dallara S and Benea G: Transarterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC bead, drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* 2011;31(12):4581-4587.
11. Fiorentini G, Aliberti C, Turrisi G, Del Conte A, Rossi S, Benea G, et al. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecaneluting beads: results of a phase II clinical study. *In Vivo* 2007;21(6):1085-1091.
12. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-1396.
13. Martin R, Scoggins C, Tomalty D, Schreeder M, Metzger T, Tatum C, et al. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naive unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: Results of pharmacokinetics and phase I trial. *J Gastrointest Surg* 2012;16(8):1531-1538.
14. Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani L, Coschiera P, Catalano V, Rossi D, et al. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the re-birth. *Anticancer Res* 2014;34:575-584.
15. Eichler K, Zangos S, Mack MG, Hammerstingl R, Gruber-Rouh T, Gallus C, et al. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int J Oncol* 2012;41(4):1213-1220.
16. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729-741.
17. Efthimios A, Bakalagos MD, Julian A, Kim MD, Donn C, Young D, et al. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J. Surg* 1998;22:399-405.
18. Akhan Okan, Akıncı D, ifti T. Malign Karaciğer Tmrleri: Perktan Ablasyon. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2016;9(2):1-8.
19. Geyik S, Akhan O, Abbasoğlu O, Akıncı D, Ozkan OS, Hamaloğlu E, et al. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:195-200.
20. Erdogan EB, Ozdemir H, Aydın M. Radioembolization Treatment for Liver Cancer. *Bezmialem Science* 2016;1:25-32.
21. Timothy WI, Clark TW. Complications of hepatic chemoembolization. *Semin Intervent Radiol* 2006;23:119-125.
22. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol* 2006;59:407-412.
23. Tu J, Jia Z, Ying X, Zhang D, Li S, Tian F, et al. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5606.
24. Lima M, Dutra S, Veloso Gomes F, Bilhim T, Coimbra E. Risk factors for the development of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma treatment. *Acta Med Port* 2018;31:22-29.