



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Pharmacologic and clinical aspects of isolated hepatic perfusion (IHP) of liver metastases of solid tumours

Iersel, L. van

Citation

Iersel, L. van. (2011, December 13). *Pharmacologic and clinical aspects of isolated hepatic perfusion (IHP) of liver metastases of solid tumours*.

Department of Clinical Oncology and Department of Surgery, Faculty of Medicine, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18240>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18240>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

.....

Nederlandse samenvatting

.....

Nederlandse samenvatting

Colorectale kanker (kanker aan de dikke darm of endeldarm) is de belangrijkste oorzaak van uitzaaiingen (metastasen) naar de lever. Uiteindelijk ontwikkelt 70% van de patiënten met colorectale kanker uitzaaiingen naar de lever. Echter, bij slechts 30% van de patiënten zijn deze uitzaaiingen beperkt tot alleen de lever. Bij deze laatste groep patiënten is genezing in theorie mogelijk, indien de uitzaaiingen operatief worden verwijderd. Helaas is dit bij de meeste patiënten niet mogelijk aangezien de locatie, grootte of aantallen van de uitzaaiingen dit onmogelijk maakt. Gelukkig zijn er de laatste jaren verschillende behandelingen ontwikkeld om zowel de kwaliteit als de duur van het leven van patiënten met leveruitzaaiingen van colorectale kanker te verbeteren.

In **hoofdstuk 1** beschrijven we de verschillende behandelingsmogelijkheden voor levermetastasen van colorectale kanker. Naast chemotherapie in de algemene bloedbaan (systemisch) bestaan er verschillende locale behandelingsmogelijkheden waaronder de geïsoleerde leverperfusie (IHP). IHP is een techniek waarbij de aan- en afvoerende vaten van de lever tijdelijk afgesloten worden, opdat een gesloten circuit ontstaat. De afscheiding van de lever van de algemene bloedbaan maakt het mogelijk om lokaal een hoge dosis chemotherapie toe te dienen. Gedurende deze procedure wordt de lever van zuurstof voorzien door een pomp met een oxygenator en wordt de lekkage van het chemotherapeuticum naar de algemene bloedbaan geregistreerd. Na rondpompen van het chemotherapeuticum, meestal gedurende 1 uur, wordt de lever gespoeld met schoon kunstbloed. Uiteindelijk wordt de oorspronkelijke vaatvoorziening weer hersteld. IHP wordt sinds een aantal jaren in een beperkt aantal centra in de wereld toegepast. In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is al bijna twintig jaar ervaring met deze techniek en zijn meer dan 130 patiënten behandeld met IHP. Na een fase I studie van IHP, waarbij een dosisescalatie studie is gedaan met melfalan is in 1994 een fase II studie gestart. Evaluatie van de eerste 66 patiënten van de fase II studie lieten bij meer dan 50% van de patiënten een gedeeltelijk of zelfs compleet verdwijnen van de metastasen zien. Echter, IHP is een ingrijpende procedure met veel complicaties die zelfs bij 5-6% van de patiënten leidt tot de dood. Aanvankelijk, toen IHP werd ontwikkeld was er slechts beperkte systemische behandeling van levermetastasen mogelijk. De laatste 10 jaar zijn er verschillende nieuwe chemotherapeutica geïntroduceerd voor de behandeling van levermetastasen van colorectale kanker, met goed resultaat. Gezien deze ontwikkelingen is het de vraag of IHP in zijn huidige hoedanigheid nog een plek verdient binnen de behandeling van patiënten met levermetastasen. Mogelijk kan de positie van IHP verbeterd worden door een verbetering van de techniek, de introductie van nieuwe chemotherapeutica of het ontdekken van nieuwe toepassingen.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de toepassing van IHP met melfalan bij een nieuwe groep patiënten. In het totaal zijn 19 patiënten met leveruitzaaiingen niet afkomstig van colorectale kanker behandeld met IHP. Dertien patiënten hadden uitzaaiingen van ooglaneloom, 2 patiënten van neuroendocriene tumoren, 2 patiënten van gastro-intestinale stromale tumoren, 1 patiënt van weke delen kanker en 1 patiënt had leverkanker. Van de ooglaneloom patiënten reageerde 33% op de behandeling gedurende gemiddeld 6.6 maanden. De gemiddelde overleving was 10 maanden. Hoewel deze cijfers teleurstellend lijken dient in ogenschouw genomen te worden dat het natuurlijk beloop van ooglaneloom veel slechter is dan dat van colorectale kanker en dat in tegenstelling tot colorectale kanker er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Van de overige patiënten reageerde 50% op de behandeling, waarbij opgemerkt dient te worden dat bij de patiënt met weke delen kanker bij beeldvorming helemaal geen uitzaaiingen meer zichtbaar waren. Mogelijk kunnen deze resultaten nog verbeterd worden indien een ander middel wordt gebruikt dan melfalan, specifiek voor deze vormen van kanker.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van een nieuwe IHP techniek waarbij het chemotherapeuticum niet in één keer aan het gesloten circuit wordt toegediend, maar geleidelijk via de slagader de lever wordt ingespoten. Uit eerdere studies weten we dat indien melfalan in één keer aan het systeem wordt toegediend er slechts voor korte tijd een hoge concentratie wordt bereikt. Door het geleidelijk aan toedienen van melfalan werd getracht een hoge concentratie voor langere tijd te bereiken, om de effectiviteit van de behandeling te vergroten. In het totaal zijn 30 patiënten met levermetastasen van colorectale kanker behandeld met deze nieuwe techniek. Farmacokinetische analyses lieten inderdaad een hoge concentratie gedurende een wel 2 keer zo lange tijd als bij de reguliere perfusies zien. Echter, veel meer patiënten hadden complicaties in vergelijking tot de reguliere procedure, terwijl bij minder patiënten de levermetastasen reageerden op de behandeling. Hoogstwaarschijnlijk worden de gezonde levercellen eerder beschadigd door de hoge concentratie dan de kankercellen. Daarnaast kunnen bij deze procedure door de technische beperkingen slechts lage drukken worden bereikt, mogelijk dat een hogere druk (zoals bij de reguliere procedure) nodig is om bij de kankercellen te komen.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van alle patiënten met colorectale kanker beschreven die tussen augustus 1994 en december 2004 behandeld zijn met IHP in het LUMC. Gekeken werd of er prognostische factoren geïdentificeerd konden worden die een betere patiëntselectie mogelijk maakt. In het totaal werden in deze periode 105 patiënten behandeld door middel van IHP. De perioperatieve mortaliteit was 7%. De uitzaaiingen in de lever werden kleiner of verdwenen bij 50% van de patiënten voor gemiddeld 7.4 maanden. De gemiddelde overleving na de leverperfusie was 24.8 maanden.

den. De patiënten met meer dan 10 levermetastasen, postoperatieve complicaties of bij wie het technisch niet gelukt was om zowel de ader als de slagader te gebruiken voor de perfusie overleefden significant korter. Bovendien viel op dat in retrospect, bij 7% van de patiënten ook uitzaaingen buiten de lever aanwezig waren voor IHP, wat mogelijk voorkomen had kunnen worden door betere beeldvorming voor de IHP.

Hoewel al jaren onderzoek wordt verricht naar de geïsoleerde leverperfusie, is het onduidelijk of in deze kleine, geselecteerde groep patiënten vergelijkbare resultaten behaald kunnen worden met alleen chemotherapie. In **hoofdstuk 5** vergelijken we de resultaten van een controle groep van 111 patiënten met alleen levermetastasen die chemotherapeutische behandeling heeft ondergaan met een groep van 99 patiënten die een leverperfusie heeft ondergaan. De groepen patiënten waren vergelijkbaar met betrekking tot geslacht, performance status, LDH en lokalisatie van primaire tumor. Echter de IHP groep was significant jonger dan de groep patiënten met alleen systemische behandeling. Bovendien was er een verschil in voorbehandeling van beide patiëntgroepen; de helft van de leverperfusie patiënten was voorbehandeld met chemotherapie terwijl in de controlegroep geen enkele patiënt voorbehandeld was. De algemene gemiddelde overleving was 21.7 maanden voor systemische behandeling en 25 maanden voor de leverperfusie, maar er was geen sprake van een statisch significant verschil. Ondanks de methodologische beperkingen van deze studie, kan geconcludeerd worden dat de leverperfusie geen extra overlevingsvoordeel biedt ten op zichten van alleen chemotherapeutische behandeling. Overigens, dient er een gerandomiseerde trial verricht te worden, indien men deze conclusie definitief zou willen bevestigen, maar dit lijkt zowel onethisch als praktisch moeilijk realiseerbaar.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten beschreven van onderzoek naar de combinatie van melfalan met oxaliplatin in 13 verschillende colorectale kanker cellijnen. Er werd gekeken naar celdood bij verschillende concentraties van melfalan tegelijk toegediend met oxaliplatin, oxaliplatin gevolgd door melfalan en melfalan gevolgd door oxaliplatin. De resistentie voor melfalan kwam niet noodzakelijkerwijs overeen met de resistentie voor oxaliplatin. Indien oxaliplatin voor melfalan wordt toegevoegd versterken beide middelen elkaar in 11 van de 13 cellijnen bij 75% celdood. Er blijkt dus een schemaafhankelijke positieve interactie te zijn tussen melfalan en oxaliplatin.

In **hoofdstuk 7** wordt een klinische studie beschreven waarin de resultaten uit hoofdstuk 7 worden toegepast. In het totaal zijn 11 patiënten behandeld met leverperfusie met een oplopende dosis van oxaliplatin gevolgd door een vaste dosis melfalan. Dosisbeperkende toxiciteit werd reeds gevonden bij 150mg oxaliplatin gevolgd door 100mg melfalan.

Hoofdstuk 8 vat kort de ontwikkelingen samen op het gebied van de geïsoleerde leverperfusie. Geconcludeerd wordt dat gezien het ontbreken van overlevingswinst van IHP ten op zichten van de huidige chemotherapeutische behandeling het maar zeer de vraag is of er een toekomst is voor IHP. Indien IHP een effectieve bijdrage wil leveren aan de behandeling van patiënten met geïsoleerde levermetastasen dan dienen zowel de procedure als de toegepaste middelen verder te worden verbeterd.