

Farmacologische en klinische aspecten van geïsoleerde leverperfusie van levermetastasen van solide tumoren

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

L.B.J. Valkenburg-van Iersel

Samenvatting

Op 13 december 2011 promoveerde mw. drs. L.B.J. Valkenburg-van Iersel aan de Universiteit Leiden op het proefschrift 'Farmacologische en klinische aspecten van geïsoleerde leverperfusie van levermetastasen van solide tumoren'. Zij deed dit onder begeleiding van promotoren prof. dr. H. Gelderblom (Klinische Oncologie), prof. dr. J.W.R. Nortier (Klinische Oncologie), prof. dr. C.J.H. van de Velde (Chirurgische Oncologie) en copromoter dr. P.J.K. Kuppen (Chirurgische Oncologie). Geïsoleerde leverperfusie ('isolated hepatic perfusion'; IHP) is een techniek waarbij de aan- en afvoerende vaten van de lever tijdelijk worden afgesloten, zodat 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. Aanvankelijk leek de leverperfusie een veelbelovende behandeling. De laatste jaren is echter veel vooruitgang geboekt op het gebied van de systemische chemotherapie van colorectale tumoren. In dat licht kan worden geconcludeerd dat gezien het ontbreken van overlevingswinst van IHP ten opzichte van de huidige chemotherapeutische behandeling het maar zeer de vraag is of er een toekomst is voor IHP bij de behandeling van colorectale tumoren. Mogelijk is er nog een rol voor IHP bij de behandeling van naar de lever gemetastaseerd oogmelanoom.

(Ned Tijdschr Oncol 2012;9:372-4)

Summary

The 13th of December 2011, L.B.J. Valkenburg-van Iersel defended her PhD-thesis 'Pharmacologic and clinical aspects of isolated hepatic perfusion of liver metastases of solid tumours' at the Leiden University under supervision of prof. H. Gelderblom, MD, PhD (Medical Oncology), prof. J.W.R. Nortier, MD, PhD (Medical Oncology), prof. C.J.H. van de Velde, MD, PhD (Surgical Oncology) and copromoter P.J.K. Kuppen, MD (Surgical Oncology). Isolated hepatic perfusion (IHP) involves complete vascular isolation of the liver to allow local treatment of the liver. During this procedure the blood circulation of the liver is temporarily isolated from the systemic circulation. Although IHP made a promising start in the early 90s, currently it is faced by many challenges. In view of recent developments in systemic treatment, the absence of significant improvement of the technique and the lack of new applicable agents, IHP should not be considered a standard treatment option for colorectal cancer patients with isolated liver metastases. Possibly a role still exists for IHP in the treatment of isolated hepatic metastases of uveal melanoma.

Auteur: mw. L.B.J. Valkenburg-van Iersel, afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 30 57, e-mailadres: l.i.j.van_iersel@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning geen gemeld.

Trefwoorden: colorectale kanker, levermetastasen, leverperfusie, melfalan, oogmelanoom, oxaliplatin

Key words: colorectal cancer, liver metastases, liver perfusion, melphalan, oxaliplatin, uveal melanoma

Inleiding

Geïsoleerde leverperfusie ('isolated hepatic perfusion'; IHP) is een techniek waarbij een gesloten circuit wordt gecreëerd door tijdelijke afsluiting van de aan- en afvoerende vaten. Dit gesloten circuit maakt het mogelijk om lokaal een hoge dosis chemotherapie toe te dienen. IHP met melfalan wordt sinds een aantal jaren in een beperkt aantal centra in de wereld toegepast. In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is al bijna 20 jaar ervaring met deze techniek en zijn meer dan 130 patiënten behandeld met IHP. IHP is echter 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 colorectale levermetastasen mogelijk. De laatste 10 jaar zijn er verschillende nieuwe chemotherapeutica geïntroduceerd voor de behandeling van colorectale levermetastasen met goed resultaat. Gezien deze ontwikkelingen is het de vraag of IHP in zijn huidige hoedanigheid nog een plek verdient bij de behandeling van patiënten met levermetastasen. Mogelijk kan de positie van IHP worden verbeterd door een verbetering van de techniek, de introductie van nieuwe chemotherapeutica of het ontdekken van nieuwe toepassingen.

Geïsoleerde leverperfusie versus reguliere systemische behandeling

Hoewel al jaren onderzoek wordt verricht naar geïsoleerde leverperfusie, is het onduidelijk of in deze kleine geselecteerde groep patiënten die in aanmerking komt voor leverperfusie vergelijkbare resultaten kunnen worden behaald met alleen chemotherapie. De resultaten van een controlegroep van 111 patiënten met alleen levermetastasen van colorectale origine, die chemotherapeutische behandeling in de CAIRO I-studie heeft ondergaan, werd vergeleken met een groep van 99 patiënten die een leverperfusie heeft ondergaan.¹ De gemiddelde overleving was 21,7 maanden voor systemische behandeling en 25 maanden voor leverperfusie, maar er was geen sprake van een statistisch significant verschil.

Verbetering van de techniek

Uit eerdere studies weten we dat indien melfalan in 1 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 totaal zijn 30 patiënten met levermetastasen van colorectale kanker behandeld met deze nieuwe techniek.² Farmacokinetische analyses lieten inderdaad een hoge concentratie gedurende een wel 2 keer zo lange tijd zien als bij de reguliere perfusies. Echter, veel meer patiënten hadden complicaties in vergelijking tot de reguliere procedure, terwijl bij minder patiënten de levermetastasen reageerden op de behandeling.

Introductie van nieuwe chemotherapeutica

Oxaliplatin lijkt een goede kandidaat voor toepassing binnen IHP. Oxaliplatin wordt snel opgenomen en omgezet tot zijn actieve vorm, bij systemische toediening van oxaliplatin wordt zelden tot nooit levertoxiciteit als bijwerking genoemd en er is sprake van een steile dosisresponscurve. In vitro werd een synergetische interactie aangetoond bij 11 van 13 colorectale cellijnen indien melfalan werd gecombineerd met oxaliplatin.³ In het totaal zijn 11 patiënten behandeld met leverperfusie met een oplopende dosis van oxaliplatin gevolgd door een vaste dosis melfalan in het LUMC (ongepubliceerd). Dosisbeperkende toxiciteit werd reeds gevonden bij 150 mg oxaliplatin gevolgd door 100 mg melfalan.

Nieuwe toepassingen

Traditioneel wordt IHP toegepast bij levermetastasen van colorectale origine. In totaal zijn 19 patiënten met leveruitzaaiingen niet afkomstig van colorectale kanker behandeld met IHP met melfalan in het LUMC.⁴ Dertien patiënten hadden uitzaaiingen van oogmelanoom, 2 patiënten van neuro-endocriene tumoren, 2 patiënten van gastro-intestinale stromale tumoren, 1 patiënt van wekedelenkanker en 1 patiënt had leverkanker. Van de oogmelanoompatiënten reageerde 33% op de behandeling gedurende gemiddeld 6,6 maanden. De gemiddelde overleving was 10 maanden. Hoewel deze cijfers teleurstellend lijken, dient in ogenschouw te worden genomen dat het natuurlijk beloop van oogmelanoom veel slechter is dan dat van colorectale kanker en dat in tegenstelling tot colorectale kanker er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Van de overige patiënten reageer-

de 50% op de behandeling, waarbij dient te worden opgemerkt dat bij de patiënt met wekdelenkanker bij beeldvorming helemaal geen uitzaaiingen meer zichtbaar waren. Mogelijk kunnen deze resultaten nog worden verbeterd indien een ander middel wordt gebruikt dan melphalan, specifiek voor deze vormen van kanker.

Conclusie

Geconcludeerd wordt dat gezien het ontbreken van overlevingswinst van IHP ten op zichte 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.

Referenties

1. Van Iersel LB, Koopman M, Van de Velde CJ, et al. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer patients: a case-control study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(8):1662-7.
2. Van Iersel LB, Verlaan MR, Vahrmeijer AL, et al. Hepatic artery infusion of high-dose melphalan at reduced flow during isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: a clinical and pharmacologic evaluation. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(7):874-81.
3. Van Iersel LB, Koudijs TM, Hoekman EJ, et al. In vitro schedule-dependent interaction between melphalan and oxaliplatin in human colorectal cancer cell lines. *J Surg Res* 2011;167(2):273-8.
4. Van Iersel LB, Hoekman EJ, Gelderblom H, et al. Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1891-8.

Ontvangen 20 februari 2012, geaccepteerd 4 juni 2012.