

187 Perkutánní a regionální možnosti léčby nádorů jater – přehled metod.

Válek V., Andrašina T.

Radiologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Primární a sekundární nádory jater tvoří významný a z léčebného pohledu často velmi frustrující onkologický problém. Jsou zásadní příčinou morbidity a mortality nemocných s neoplastickým onemocněním. Vedle standardních postupů terapie maligních tumorů jater (chirurgie, systémová chemoterapie), které každým rokem svou efektivitu zvyšují, se za poslední desetiletí vyvíjely a etablovaly i radiologické intervenční metody určené právě pro ty nemocné, u kterých standardní řešení selhává. Terapeutické invazivní metody maligních tumorů jater mohou být buď intravaskulární (regionální chemoterapii cévkou či katétre, chemoembolizace, předoperační embolizace portální žíly) nebo perkutánní (perkutánní aplikační metody, radiofrekvenční termoablace (RFA), perkutánní termální ablace laserem a ablace pomocí mikrovln, perkutánní kryoterapie).

Každá z těchto metod má však svoje indikace, kontraindikace a omezení. Perkutánní techniky odstranění tumorů jater jsou indikovány u menšího počtu ložisek (3-5 ložisek), omezené velikosti (většinou do 5 cm), lze je ovšem provádět i u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí. V mnoha případech je pak optimální či dokonce nutná kombinace dvou i více těchto metod.

Perkutánní aplikační metody

K perkutánní aplikaci roztoků (jehlu zavádíme pod kontrolou UZ, CT, MR) jsou indikovány zejména menší ložiska primárních tumorů jater (do 20 mm) ohraničená vazivovým pouzdrem, nejlépe v terénu jaterní cirhózy. U takto specifických ložisek zejména hepatocelulárního karcinomu je účinnost srovnávána s RFA. Při jiných aplikacích je rozsah koagulační nekrózy způsobené roztokem (96% – 99% alkohol, kyselinu octovou, či horký fyziologický roztok) omezeně předpokládatelný. V současnosti proto metodu téměř zcela nahradila metoda radiofrekvenční ablace. U terapie metastáz nemá metoda význam z hlediska kvality či délky přežití.

Radiofrekvenční ablace

Z termálních ablačních metod je dnes nejvíce rozšířena radiofrekvenční termoablace (RFA). Je založena na využití vysoko-frekvenčního střídavého proudu přenášeného do tkáně pomocí elektrody či více elektrod – tzv. ablačních jehel. Vlastní přístroj se skládá z radiofrekvenčního generátoru, aktivní a disperzní elektrody. Jednotliví výrobci se především liší podle typu elektrody, využití monopolárního či nověji bipolárního pálení. Snahou všech je zničit v játrech v co nejkratším čase co největší ložisko. Ablační jehla se zavádí pod kontrolou CT, ultrazvuku nebo magnetické rezonance. Monopolární elektroda je při RF používána běžně. Tato elektroda se zavádí tak, aby její neizolovaný hrot byl v místě, kde je cílová léze. Přitom je nutné druhou velkou disperzní elektrodu přilepit pacientovi na kůži (většinou na stehno). Při použití bipolární elektrody je elektrický obvod vytvořen mezi dvěma izolovanými součástmi jedné jehly, nebo mezi aktivními částmi soustavy elektrod. Při RFA v játrech se používá energie 50-250 W a frekvence proudu okolo 300-500 kHz. K likvidaci tumoru dochází teplem, které vzniká při pohybu elektricky nabitých částic uvnitř tkáně. Již teplota 50 °C působí na buňky cytotoxicky, pro dostatečné zničení tkáně tato teplota musí působit 4-7 minut. Výsledkem je koagulační nekróza. Její rozsah a tvar na velkém množství faktorů. Za optimálních podmínek lze dosáhnout koagulační nekrózy o velikosti maximálně 5 cm v dlouhé ose. Z toho plyne, že bez změny polohy jehly lze teoreticky úspěšně zničit ložisko o velikosti maximálně 30 mm s 10 mm širokým bezpečným lemem.

Výhodou metody je velmi dobrá kontrola průběhu tepelného ničení nádorové tkáně. Terapii můžeme opakovat. Morbidita a mortalita je minimální.

Využití RFA se dostalo již do fáze prospektivních randomizovaných studií, kdy je efekt této léčby porovnáván s chirurgickým řešením. Výsledky retrospektivních studií u nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu jsou srovnatelné s chirurgickou resekci. Výsledná koagulační nekróza při RFA je větší než při použití ablace pomocí mikrovln, přičemž stejných výsledků je mož-

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ NÁDORY JATER

né dosáhnout v menším počtu sezení. RFA ve srovnání s perkutánní terapií laserem, při které se do ložiska přivádí energie laserového paprsku, je tato metoda levnější a jednodušší.

Regionální chemoterapie cévkou či katétre

Princip regionální chemoterapie spočívá v podání velkého množství cytostatika do jater přímo jaterní tepnou. Snažíme se tak dosáhnout v játrech co nejvyšší možnou koncentraci léku. Cytostatikum se ale přitom dostává přes sinusoidy do jaterní žíly a tak působí i systémově. Typ a množství cytostatika volíme podle různých protokolů, cytostatika mají charakteristický exkrementní koeficient v játrech. Úspěch léčby záleží také na distribuci cytostatika do všech jaterních segmentů. Proto před zahájením léčby uzavíráme všechny kolaterální cévy, kterými se dostává krev do jater. Cytostatikum se naopak nesmí dostat do tepen, kterými proudí krev k žaludku či duodenu. Hrozí totiž riziko vzniku rozsáhlého vředu a následného krvácení, což je nejobávanější komplikace této léčby.

Léky můžeme podávat do jaterní tepny angiografickou cévkou, kterou lze ponechat na místě až 8 dnů, či port-katétre zavedeným chirurgicky či angiograficky. Standardem ve světě je dnes angiografické zavedení port katétru, které provází podstatně méně komplikací než chirurgickou implantaci. Katétr lze také umístit podstatně přesněji, implantace katétru je levnější. Přes všechny výhody lze ale regionální chemoterapii nabídnout poměrně malé skupině nemocných. Hlavní kandidáti pro tuto léčbu jsou pacienti s vícečetnými metastázami kolorektálního karcinomu v játrech s odstraněným primárním tumorem. V studiích je popsána lepší léčebná odpověď a delší přežívání v porovnání se systémovou chemoterapií, po resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu kombinace intraarteriální chemoterapie a systémové chemoterapie signifikantně snižuje pravděpodobnost relapsu onemocnění v játrech.

Chemoembolizace

K chemoembolizaci cestou jaterní tepny či jiné cévy, kterou přitéká arteriální krev do jater přistupujeme u nemocných s hypervaskularizovaným maligním ložiskovým procesem jater. Nejčastěji se jedná o pacienty s hepatocelulárním karcinomem, méně často u metastáz kolorektálního karcinomu jater.

Při chemoembolizaci používáme směs (suspenzi) embolizačního materiálu a cytostatika. Nejčastěji se používá olejová kontrastní látka Lipiodol Ultrafluid, která s cytostatikem nijak nereaguje, vytváří s roztokem cytostatika suspenzi, cytostatikum ze směsi se uvolní do několika hodin či dnů. Princip účinku lipiodolu je spíše v totální ischemizaci ložiska a jeho okolí, naším cílem je ložisko homogenně vyplnit. Postup je nejúčinnější u ložisek HCC, v některých zemích (např. Japonsko) stala supers selektivní chemoembolizace lipiodolem metodou první volby.

Druhá skupina embolizačních částic vytváří s cytostatikem chemickou vazbu (např. Drug-Eluting Bead – DCB) a cytostatikum (doxorubicin, irinotekan) se pak postupně na místě určení uvolňuje až několik desítek dnů. Ischemizace není tak velká. Aby léčba byla efektivní chemoembolizaci je nutné provádět opakovaně. Výkon lze opakovat v intervalu 5-8 týdnů. Počet embolizací u jednoho nemocného odvisí od celkového stavu pacienta, chování nádoru a dávky podaného cytostatika.

Předoperační embolizace portální žíly

Předoperační perkutánní embolizace portální žíly již dnes patří mezi „tradiční“ metody předoperační přípravy pacientů před rozsáhlou (4 a více segmentů) resekci jater. Výkon jako předoperační přípravu provádíme zejména u nemocných s hypotrofií segmentů 2 a 3 nebo v případech, kdy je jaterní parenchym postižený difúzně např. cirhózou či fibrózou.

Princip metody spočívá v zabránění přítoku portální krve k jaterním segmentům, které hodláme odstranit (resekovat). Jako embolizační materiál používáme nejčastěji spongostanový prášek či alkohol, výjimečně kovové spirály. Je-li ale většina tkáně jaterních segmentů které chceme embolizovat nahrazena nádorem, nemá výkon většinou žádný efekt. Před provedením embolizace porty je nutné naprosto bezpodmínečně vyloučit absenci tumorózních ložisek v kontralaterálním laloku. Bylo totiž prokázáno, že po embolizaci nastává v oblasti kontralaterálního jaterního laloku k akceleraci růstu tumorózní tkáně.

Po uzavření větví portální žíly dochází k redistribuci toků krve. Výsledkem je postupná atrofie embolizovaných segmentů a hypertrofie zdravých segmentů o 10 %-34 %, což se projeví do 6 týdnů po provedené embolizaci.

Radiologie dnes zásadním způsobem ovlivňuje jak diagnostiku chorob, tak v mnohých případech i jejich terapii. Ložiskové procesy jater jsou toho typickým příkladem. Pomocí různých zobrazovacích metod dokáže radiolog popsat v játrech ložisko menší než 10 mm, určit jeho diferenciální diagnostiku a verifikovat etiologii biopsií. Toto ložisko pak dokáže ve spolupráci s chirurgem, onkologem a anesteziologem v lokální anestézii efektivně vyléčit.

V rámci Univerzitního onkologického centra ve Fakultní nemocnici v Brně-Bohunicích všechny výše uvedené metody využíváme a nemocným nabízíme po podrobném zhodnocení všech aspektů indikační komisí. Intervenční metody se tak stávají jednou z možností léčby těchto pacientů.

Literatura

1. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Brit J Surg* 2001; 88: 165-175.

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ NÁDORY JATER

2. Alberti, C., Tilli, M., Benea, G., Fiorentini, G.: Trans-arterial Chemoembolization (TACE) of Liver Metastases from Colorectal Cancer Using Irinotecan-Eluting Beads: Preliminary Results. *Anticancer Research* 26, 2006, č. 5, s. 3793-3796.
3. Cammá C, Schepis F, Orlando A. et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47-54.
4. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA. et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *RadioGraphics* 2000; 20: 9-27.
5. Douglas E. Ramsey, AB, Lily Y. et al. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:S211-S221.
6. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *RadioGraphics* 1999; 19: 399-414.
7. Goldberg S. N., Solbiati L., Hahn P. F. et al.: Radio-frequency tumor ablation using a clustered electrode technique: results in animals and patients with liver metastases. *Radiology*, 1998, 209, s. 371 – 379.
8. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM. et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *New Engl J Med* 1999; 341: 27-33.
9. Lang, E.K., Brown, Ch. et al.: Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiology* 189, 1993, č. 2, s. 417-422.
10. Livraghi, T., Solbiati, L.: Percutaneous ethanol injection in liver cancer: Methods and results. *Seminars. Intervent. Radiol.*, 1993, 10-2, s. 69 – 77.
11. Lu M.D., Chen J.W., Xie X.Y., Liu L., Huang X.G., Liang L.J., Juany J.F.: Hepatocellular Carcinoma US-guided Percutaneous Microwave Coagulation Therapy. *Radiology*, 2001, 221, s. 167 – 172.
12. Lygidakis N. J., Stringaris K., Kokinis K., Lyberopoulos K., Raptis S.: Locoregional Chemotherapy versus Locoregional Combined Immuno-Chemotherapy for Patients with Advanced Metastatic Liver Disease of Colorectal Origin: A prospective Randomized Study. *Hepato-Gastroenterology*, 1996, 43, 212 – 220.
13. McGahan J. P., Dodd G.D.: Radiofrequency ablation of the liver: current status. *Amer. J. Roentgenol.*, 2001, 176, s. 3-16.
14. Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P. et al. Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 2001; 219: 669-678.
15. Shimamura, T., Nakajima, Y., Une, Y., et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: A clinical study. *Surgery*, 1997, 121, p. 135-141.
16. Sorensen, S.M., Mortensen, F.V., Nielsen, D.T.: Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases Long-Term Survival. *Acta Radiol* 48, 2007, č. 3, s. 253 – 258.
17. Válek V., Kala Z., Kiss I. et al. Maligní ložiskové procesy jater, Grada 2006.
18. Wood T. F., Rose M., Chung M. et al.: Radiofrequency Ablation of 231 Unresectable Hepatic Tumors: Indication, Limitations, and Complications. *Annals of Surgical Oncology*, 2000, 7, 8, s. 593 – 600.