

TRANSKATETROVÁ CHEMOEMBOLIZACE V LÉČBĚ METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ JATER ZHOUBNÝM NÁDOREM (KROMĚ METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU).

CHEMOEMBOLISATION OF LIVER MESTASES (OTHER THAN OF COLORECTAL CARCINOMA)

ŠVĚBIŠOVÁ H.¹, CWIERTKA K.¹, ČERNÁ M.², KOCHER M.², NEORAL Č.³, HAVLÍK R.³, HEŘMAN M.²

¹ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC,

²RADIOLOGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC,

³I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC,

Souhrn

Cíl. Chemoembolizace je jednou z možností paliativní léčby inoperabilního hepatocelulárního karcinomu a metastatického postižení jater. Zjištění metastatického postižení jater jiným nádorovým onemocněním než metastázami kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu či testikulárního nádoru znamená pro nemocného téměř vždy infaustní prognózu. Cílem práce je zhodnocení efektu a nežádoucích účinků transkatetrové chemoembolizace. **Materiál a metodika:** V období od června 1999 do září 2005 bylo chemoembolizací léčeno celkem 7 nemocných s metastatickým postižením jater (kromě metastáz kolorektálního karcinomu). V tomto souboru byly 4 ženy a 3 muži ve věku 59-68 roků, medián 60 let. Dvě pacientky měly histologicky ověřené metastázy karcinomu žaludku, tři pacienti primárně inoperabilní karcinom žlučníku s metastázami v játrech a dva pacienti metastázy adenokarcinomu - neznámé primární ložisko. Selektivně, respektive superselektivně byla při vlastní chemoembolizaci aplikována suspenze olejové kontrastní látky Lipiodolu® (8-15ml) a cytostatika doxorubicinu v dávce 50 mg. U některých pacientů byly na závěr embolizovány tepny zásobující tumor Gelasponem R. Celkem bylo provedeno 16 chemoembolizací. **Výsledky:** Medián doby do progresse byl 4 měsíce (2-27 měsíců), medián celkového přežití byl 8 měsíců (2-29,4 měsíce). U jedné pacientky s metastázami karcinomu žaludku do jater došlo ke stabilizaci nemoci na dobu delší než dva roky. Čtyři ze sedmi nemocných měli před zahájením léčby subjektivní potíže, u všech těchto pacientů došlo k vymizení potíží po chemoembolizaci. Ústup potíží po transkatetrové chemoembolizaci nebyl následován poklesem nádorových markerů a delší stabilizací nemoci. Ve skupině sedmi pacientů u čtyřech došlo k poklesu nádorových markerů o více než 50% a u těchto nemocných byla sledována delší stabilizace nemoci (4-27 měsíců). Při hodnocení léčebného efektu podle CT nedošlo u žádného pacienta ke zmenšení lézí o více jak 50%. Zjistili jsme vztah mezi stupněm syčení nádorové léze Lipiodolem a léčebnou odpovědí: U čtyřech ze sedmi pacientů, u kterých došlo k výraznému syčení nádorových ložisek a současně poklesu nádorových markerů o více než 50%, byla sledováno signifikantně delší stabilizace nemoci (4, 9, 11 a 27 měsíců) než u zbylých tří nemocných (3,2,2 měsíce). U dvou nemocných se objevil postchemoembolizační syndrom, který nevedl k prodloužení hospitalizace. Chemoembolizace byla u všech pacientů jedinou léčebnou modalitou. **Závěr:** Chemoembolizace může mít svou roli v paliativní léčbě jaterních metastáz. Tato metoda může být spojena s měřitelnou léčebnou odpovědí u vybraných pacientů. Náš soubor pacientů je velmi malý, ale v literatuře jsme našli podobný hodnotitelný soubor. Z TACE mohou profitovat nemocní, u kterých vznikly metastázy v játrech za dlouhou dobu po operaci primárního tumoru. Prediktivním faktorem pro odpověď na TACE by mohla být míra syčení nádorových ložisek Lipiodolem® a pokles nádorových markerů.

Klíčová slova: metastázy v játrech - chemoembolizace - paliativní léčba

Summary

Objective: We evaluated the effectiveness of transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable liver metastases. **Materials and methods:** Between June 1999 and September 2005 chemoembolisation was performed in seven patients with no colorectal cancer metastases, 3 men and 4 women, average age 60 (range 59-68 years). Two patients had histologically confirmed metastases of adenocarcinoma of the stomach, three had metastases of unresectable gallbladder adenocarcinoma and two had metastases adenocarcinoma of unknown primary. Chemoembolisation was performed selectively or superselectively with a suspension of Lipiodol® (8-15ml) and doxorubicine® 50 mg. Chemoembolisation was followed by gelatin sponge embolisation in selected patients from this group. The total number of chemoembolisations was 16 in 7 patients. **Results:** Median time to progression was 4 (2-27) months, median overall survival was 8 (2-29,4) months. No progression for more than 2 years has been observed in one patient with stomach cancer metastases. There was complete relief of symptoms in four symptomatic patients. There was a decrease a tumour marker serum concentration, to more than a half of initial concentration in 4 patients, which was associated with prolonged survival. These 4 patients showed high

saturation of Lipiodol® in metastatic lesions on CT scans, there was no progression of disease observed for 4, 9, 11 and 27 months. Postchemoembolisation syndrome occurred in 2 patients and did not require prolonged hospital stay. All patients were treated with chemoembolisation only. **Conclusions:** Chemoembolisation is feasible and effective palliative treatment of liver metastases in patients who are not indicated for liver resection or systemic chemotherapy. Chemoembolisation was more effective in patients who developed liver metastases long time after resection of the primary tumor. Predictive factors of response to treatment with TACE are Lipiodol® uptake in the metastases and decrease of tumour marker concentrations.

Key words: Liver metastases - chemoembolisation - palliative treatment

Úvod

Metastázy v játrech patří k velmi často řešeným problémům u pacientů s nádorovým onemocněním. Kromě nádorů zažívacího traktu do jater metastazují nádory plic, prsu, sarkomy měkkých tkání. Solitární metastáza v játrech je typická pro nádory ledvin a melanoblastom.

V naší práci se snažíme zhodnocením léčebných výsledků našeho souboru pacientů odpovědět na několik otázek. První je bezpečnost tohoto výkonu a jeho nežádoucí vedlejší účinky označované souhrnně jako postchemoembolický syndrom - PES. Dále nás zajímalo, zda dojde k tak výraznému zmenšení nádorového postižení, že by sekvenčně mohlo dojít k radikálnímu chirurgickému řešení tohoto nádorového postižení. Zajímalo nás také, jaký typ nádorového postižení a v závislosti na jakých faktorech bude mít profit z této léčebné modality. Otázkou diskutovanou v odborné literatuře a zajímavější i nás je možnost opakování transkatetrové chemoembolizace (TACE) a vhodnost její kombinace s jinými léčebnými postupy.

Základní léčebnou modalitou u primárního i sekundárního postižení jater je chirurgický výkon, který může mít za určitých podmínek kurativní charakter - například transplantace jater. I parciální chirurgický výkon na játrech může být optimální léčebnou metodou pro většinu primárních a sekundárních nádorů jater, který může vést k výraznému prodloužení života nebo k vyléčení nemocného. Přes zvyšování agresivity chirurgických postupů je ale jen malé procento jaterních lézí vhodných k resekcí (1) Další léčebné možnosti řešení primárního a sekundárního postižení jater chirurgem jsou excize, enukleace, segmentektomie, lobektomie nádoru. Při izolovaném postižení jater synchronní či metachronní solitární metastázou by měla být vždy zvážena chirurgická intervence. K paliativním výkonům se řadí perkutánní alkoholizace ložiska, kryodestrukce, radiofrekvenční ablace, laserová koagulace, radio-terapie, chemoterapie regionální, a systémová, hormonální léčba a imunoterapie. Při volbě léčby se řídíme charakteristikami tumoru a stavem zbylého jaterního parenchymu, to znamená TNM klasifikací a Child - Pughovou klasifikací.

Metastatické postižení jater patří (jak již bylo uvedeno) k velmi často řešeným problémům v onkologii. Jaterní metastázy jsou přítomné u 20 % nově diagnostikovaných pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) a v polovině těchto případů jsou játra jediným místem metastatického postižení. Přibližně u 60% nemocných, kteří zemřou na CRC, se během jejich nemoci objeví metastázy v játrech (2,3,4). Metastázy jiného primárního nádorového onemocnění do jater chirurgicky neřešitelné mohou znamenat u některých diagnóz (karcinom prsu, testikulární karcinom) indikaci k systémové cytostatické terapii. Metastázy ostatních zhoubných nádorů (například karcinom plic, sarkomy měkkých tkání) chirurgicky neřešitelné jsou většinou známkou infaustní prognózy nemocného. V našem souboru sedmi nemocných s metastázami do jater jiného nádoru než CRC a nebo metastázami nádoru neznámého primárního ložiska hodnotíme léčebné výsledky po TACE těchto metastáz.

Materiál a metody

V období od června 1999 do září 2005 bylo na našem pracovišti léčeno transkatetrovou chemoembolizací celkem 31 nemocných. U dvanácti nemocných šlo o primárně inoperabilní hepatocelulární karcinom, u dalších 12 nemocných byly diagnostikovány metastázy CRC a u sedmi nemocných metastázy jiného primárního nádoru než CRC a metastázy nádoru neznámého primárního ložiska.

V souboru sedmi nemocných byli 4 ženy a 3 muži ve věku 59-68 roků (medián 60 let) - tab.1 U všech pacientů byl nález na játrech ověřen histologicky - u všech byl diagnostikován adenokarcinom. U nikoho z nich nebyl před léčbou chemoembolizací proveden chirurgický výkon, nálezy byly u všech lokálně inoperabilní. Pravý lalok jaterní byl postižen u pěti nemocných, dva nemocní měli postiženy oba jaterní laloky - každý s jednou metastázou (tab.1). U dvou pacientů šlo o metastázu adenokarcinomu žaludku, u třech nemocných byl diagnostikován primárně inoperabilní karcinom žlučníku s metastatickým postižením jater a u dvou pacientů metastázy adenokarcinomu, jehož primární ložisko nebylo zjištěno. Celkem bylo provedeno 16 TACE, u 3 nemocných 1x, u 2 nemocných 2x, u 1 nemocné 4x a u 1 nemocného 5x (tab.2). U žádného pacienta nebyla léčba kombinována s jinou léčebnou modalitou.

Tabulka č. 1.: Základní charakteristika souboru

	Věk	Počet pacientů	%
50-60		4	57,1
>60		3	42,8
	Pohlaví		
Muži		3	42,8
Ženy		4	57,1
	Rozsah postižení jater		
Pravý lalok		5	71,4
Oba laloky solitární léze		2	28,5

Při hodnocení funkčního stavu jater splňovali všichni pacienti kritéria pro hodnocení Child A. Při hodnocení performance statusu měli tři pacienti PS 0, tři pacienti PS 1 a dva pacienti PS 2.

Tabulka č.2.: Počet TACE u pacientů s metastázami v játrech jiného primárního tumoru než CRC a incidence postchemoembolického syndromu (PES)

TACE	Počet pacientů	%	PES	Počet pacientů	%
1 x	3	42,8	Ano	2	28,5
2 x	2	28,5	Ne	5	71,4
4 x	1	8,3			
5 x	1	8,3			

K chemoembolizaci byli indikováni nemocní s maligním procesem v játrech, který nebylo možno řešit radikálně chirurgicky. Pacienti byli hospitalizováni na onkologické klinice

FNO, průměrná délka hospitalizace byla tři dny. Vlastní výkon byl prováděn na oddělení angiografie a intervenční radiologie radiologické kliniky FNO. Pacient měl před každou TACE základní vyšetření (anamnéza, klinické vyšetření, krevní obraz a diferenciál, biochemie krevního séra, Quick, INR, EKG) a CT jater. Před výkonem bylo pacientovi podáno antihistaminikum bisulepin formou krátké intravenózní infuze jako prevence alergické reakce při výkonu. Po uložení nemocného na vyšetřovací stůl byla provedena nejdříve lokální anestezie oblasti pravého třísla 10 ml 1% MesocainuR. Poté cestou arteria femoralis vpravo byl zaveden vodič katetru do odstupu truncus coeliacus či horní mezenterické arterie a následně byly katetrizovány hepatické arterie a jednotlivé lobární či segmentární větve zásobující tumorózní tkáň. Před aplikací suspenze byla vždy prováděna angiografie, která ozřejmila anatomickou strukturu přírodních cév do tumoru a jejich anomálie (u nemocných, kteří absolvovali TACE poprvé). U nemocných, kteří již TACE absolvovali, ukázala angiografie aktuální velikost nádorového ložiska a hlavně jeho vaskularizaci. Tato informace byla extrémně důležitá pro rozvahu, jak velký objem suspenze bude nutné aplikovat. Po angiografii byla provedena selektivní, respektive superselektivní aplikace suspenze. Dávka aplikovaného cytostatika (doxorubicinu) byla jednotná u všech nemocných, a to 50 mg. Cytostatikum ve formě suché substance se před vlastní aplikací ředilo vodou pro injekce tak aby celkový objem a tomu odpovídající koncentrace roztoku odpovídala velikosti nádorového ložiska a míře jeho prokrvení. Objem vody pro injekce byl v rozmezí 5-10 ml. Takto vzniklý roztok byl smíchán s olejovou kontrastní látkou (LipiodolemR) a tato suspenze byla aplikována pod skiagrafickou kontrolou cestou katetru přímo do nádoru. Množství LipiodoluR se řídilo velikostí a vaskularizací ložiska v játrech a bylo 5-20 ml. Na závěr se u čtyřech pacientů, u kterých nebyl tok v tepnách dostatečně obleněn, provedla embolizace přírodních tepen želatinovou hmotou (GelasponR). Celý výkon probíhal pod skiagrafickou kontrolou metodou digitální subtrahční angiografie (DSA). Pacient byl po výkonu 24 hodin observován. Následující den po TACE bylo provedeno kontrolní CT vyšetření jater bez podání kontrastní látky ke zjištění rozložení LipiodoluR v játrech. Pokud byl pacient bez potíží, byl po CT vyšetření propuštěn domů. Kontrolní CT vyšetření jater s podáním kontrastní látky bylo provedeno většinou za 1-1,5 měsíce po výkonu a podle aktuálního nálezu se určoval další postup. V našem souboru jsme se zaměřili na hodnocení ovlivnění jednotlivých symptomů postižení jater zhoubným novotvarem, léčebnou odpověď dle CT vyšetření jater a nádorových markerů, komplikace léčby a dále dobu do selhání léčby a celkové přežití od stanovení sekundárního postižení jater. Ovlivnění symptomologie (celková slabost, nechutenství, bolesti pod pravým obloukem žeberním, teploty, hubnutí) bylo hodnoceno s odstupem 4-5 týdnů po předchozí TACE s použitím následující čtyřbodové stupnice:

- 0 - vymizení symptomu
- 1 - výrazné zmírnění symptomu
- 2 - nezměněná intenzita symptomu
- 3 - zhoršení symptomu

Data byla získávána formou dotazu během každé návštěvy a byla zaznamenána do zdravotní dokumentace.

Při hodnocení odpovědi nádoru na léčbu dle CT vyšetření jsme použili následující čtyřbodovou stupnici podle WHO:

- 0 - vymizení nádorových změn
- 1 - zmenšení nádoru
- 2 - beze změny
- 3 - progresse

Výsledky

Medián doby do progresse onemocnění byl 4 (2-27 měsíců). U jedné pacientky s metastázami karcinomu žaludku došlo ke stabilizaci nemoci na dobu delší než dva roky. Medián celkového přežití byl 8 (2-29,4 měsíce) - tabulka 4. U dvou nemoc-

ných se objevil PES (tab.2). Před zahájením léčby měli potíže celkem 4 pacienti ze sedmi. Jeden pacient si stěžoval na celkovou slabost, tři pacienti si stěžovali na nechutenství a 2 si stěžovali na teploty nad 38°C. Jeden symptom se objevil u 2 pacientů, dva symptomy současně měli 2 pacienti.

U pacienta, který si stěžoval na celkovou slabost, došlo k úplnému vymizení symptomu.

U všech tří pacientů, kteří si stěžovali na nechutenství, došlo k úplnému vymizení symptomu. U obou pacientů, kteří si stěžovali na teploty vyšší než 38°C došlo k úplnému vymizení symptomu. Výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulce 3.

Tabulka č. 3: Pacienti s metastatickým postižením jater jiným primárním nádorem než CRC - ovlivnění symptomů

	počet	CR	PR	RR	Beze změn	Zhoršení
Slabost	1	1	0	1/1	0	0
Nechutenství	3	3	0	3/3	0	0
Teploty	2	2	0	2/2	0	0

Nežádoucí vedlejší účinky transkatetrové chemoembolizace jsou popisovány jako postchemoembolický syndrom (PES). Tento syndrom zahrnuje bolesti pod pravým obloukem žeberním, nevolnost, zvracení, meteorismus, diarrehu, zvýšení krevního tlaku, subfebrilie až teploty, elevaci jaterních testů. PES se v našem souboru pacientů vyskytl u 2 ze 7 pacientů (tab.4). K ústupu potíží došlo do 24 hodin po výkonu.

U žádného pacienta nebyl PES důvodem k přerušení či ukončení léčby. Zjistili jsme, že pokud se u nemocného objevil po první TACE postchemoembolický syndrom, potom každou další TACE zvládal pacient s mírnějšími potížemi, nebo vůbec žádnými. Podíl na tomto faktu bude mít pravděpodobně skutečnost, že pokud se u nemocného objevil PES po první TACE, potom byl pacient preventivně medikován tak, aby známé potíže v souvislosti s TACE nevznikly. Tato skutečnost spolu s faktem, že žádný z našich pacientů neměl závažné nebo fatální komplikace z této paliativní léčebné metody by mohla přispívat k tvrzení, že TACE je bezpečná léčebná metoda.

Tabulka č. 4: Léčebné výsledky u všech sedmi nemocných léčených pro metastázy v játrech jiného primárního nádoru než CRC

Pacient (diagnóza)	PS	Počet TACE	PES	Nádorové markery	Stabilizace nemoci	Celkové přežití
Neznámé prim. ložisko	1	2	1x	Pokles o >50%	4 měsíce	8 měsíců
Meta karcinomu žaludku	0	4	0	Pokles o >50%	27 měsíců	29,4 měsíce
Meta karcinomu žaludku	0	1	0	Pokles o <50%	3 měsíce	4,1 měsíce
Karcinom žlučníku	2	1	0	Beze změny	2 měsíce	3 měsíce
Karcinom žlučníku	1	5	2x	Pokles o >50%	9 měsíců	10,1 měsíce
Karcinom žlučníku	1	2	0	Beze změny	2 měsíce	3 měsíce
Neznámé prim. ložisko	0	1	0	Pokles o >50%	11 měsíců	12 měsíců

Hodnocení efektu léčby pomocí CT.

U všech pacientů bylo po každé TACE zhotoveno za 4-6 týdnů kontrolní CT vyšetření jater s podáním kontrastní látky. U žádného z nemocných nedošlo k tak výraznému zmenšení nádorového ložiska, aby se efekt léčby dal hodnotit jako partiální odpověď. Léčebnou odpověď ve smyslu poklesu nádorových markerů a zmírnění nebo úplného vymizení potíží jsme zaznamenali u nemocných, u kterých došlo po TACE k výraznému sycení nádorové tkáně LipiodolemR a výraznému ohraničení nádorového ložiska. Takovouto korelaci mezi léčebnou odpovědí a nálezem na CT, jak je popsáno, jsme zaznamenali u 4 pacientů.

Hodnocení efektu léčby dle hodnoty nádorových markerů.

U nemocných s metastázami v játrech původu jiného než CRC byl pohyb nádorových markerů (CEA, TPA, CYFRA 21-1) sledovatelný a signifikantní pro léčebnou odpověď nebo rezistenci k léčbě. V této skupině 7 pacientů došlo u 4 nemocných k poklesu nádorových markerů o více než 50%. U těchto čtyřech nemocných byl pokles nádorových markerů spojen s delší stabilizací nemoci, než u nemocných bez tohoto znaku.

Léčebné výsledky jsou shrnuty v tabulce 4. Pacient s nově diagnostikovaným karcinomem žlučníku nebo žaludku s metastázami do jater může průměrně přežívat bez léčby 2-6 měsíců. Dva ze čtyř nemocných s touto diagnózou uvedených v tabulce 4 profitovali z TACE, a to významně - přežití 29,4 měsíce u metastáz karcinomu žaludku a 10,1 měsíce u karcinomu žlučníku. Oba dva pacienti s metastázami adenokarcinomu neznámého primárního ložiska z této léčby měli benefit - celkové přežití bylo 8 a 12 měsíců, přičemž u obou pacientů došlo k poklesu nádorových markerů o více než 50% již po první TACE. U zbylých dvou pacientů léčba neměla větší efekt, pravděpodobně i díky horšímu PS u obou nemocných. Indikace k TACE u jednoho pacienta s jaterními metastázami karcinomu žlučníku a PS 2 (tab.4) byla hraniční. U tohoto nemocného vedla jedna TACE ke stabilizaci onemocnění na 2 měsíce, celkově přežíval 3 měsíce. Věk nemocných neměl na indikaci k TACE žádný vliv.

Diskuse

V této práci jsme se snažili vyhodnotit naše zkušenosti s transkatetrovou chemoembolizací u sekundárního nádorového postižení jater kromě metastáz kolorektálního karcinomu.

U třech nemocných s karcinomem žlučníku nebyla indikována systémová cytostatická léčba vzhledem k očekávané primární rezistenci tohoto typu onemocnění k cytostatické léčbě a u jednoho z nich navíc i z důvodu horšího PS. Ostatní pacienti cytostatickou léčbu odmítli. Všichni nemocní byli plně informováni o svém zdravotním stavu, byli informováni o léčebném výkonu (TACE) a všichni podepsali informovaný souhlas.

Nejvíce literárních zdrojů se týká TACE u primárně inoperabilního či recidivujícího hepatocelulárního karcinomu jako jediné léčebné metody (10,12,13, 14,15,17,18). Léčebný efekt doxorubicinu podaného do jaterních lézí na základě in vitro a in vivo analýzy popisuje Kruskal (9). Podání jiného cytostatika, respektive kombinace cytostatik, cestou TACE (13) a aplikace epinefrinu před podáním doxorubicinu při TACE (19) jsou dalšími modifikacemi tohoto výkonu. Tyto léčebné postupy vedou podle autorů (13,19) ke zlepšení léčebné odpovědi, nikoli však ke statisticky prokazatelnému prodloužení celkového přežití u nemocných s HCC. Oproti tomu Kamada (20) na souboru 134 pacientů s primárně inoperabilním HCC prokázal zlepšení přežití ve skupině nemocných, u kterých byla při TACE použita cisplatina (tří- a pětileté přežití 41% - 19%) oproti nemocným, kterým byl podán při TACE doxorubicin (tří- a pětileté přežití 18% - 0%). Kamada (20) také sledoval delší přežití u nemocných, u kterých nádorová ložiska dobře akumulovala Lipiodol R. Statisticky signifikantně delší přežívání je popisováno u nemocných s HCC, u kterých je TACE kombinována s jinými léčebnými modalitami (5,6,7). TACE může být indikována v rámci neoadjuvantní terapie před transplantací jater (5). Dále je popisováno její použití před kryoterapií u nemocných s HCC v cirhoze (6). Autoři (6) popisují na souboru 15 nemocných s HCC v cirhoze snížení rizika krvácení po kryoterapii, pokud kryoterapii předcházela TACE. Naopak TACE může zvýšit riziko jaterního selhání u takto léčených nemocných se zhoršenou funkcí jater (Child B). Allgaier (7) ve své práci hodnotí léčebné výsledky u 132 nemocných s primárně inoperabilním HCC. Autor prokázal statisticky signifikantně delší dobu přežívání u nemocných léčených kombinací TACE + perkutánní alkoholizací (PEI) ve srovnání se skupinami léčenými jen TACE, jen PEI a nebo jen nejlepší

podpůrnou péčí. Yamada (11) na souboru 120 nemocných s primárně inoperabilním HCC popisuje vztah mezi léčebnou odpovědí a stupněm sycení nádorové tkáně Lipiodolem R. Pacienti, u kterých došlo k výraznému sycení nádorového ložiska, měli statisticky delší dobu přežití než nemocní bez tohoto znaku. Tuto skutečnost jsme sledovali i u naší skupiny sedmi nemocných.

Méně často se TACE užívá dle literárních zdrojů u jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (1). Tellez (14) hodnotí efekt TACE u nemocných s jaterními metastázami CRC, u kterých selhala jedna nebo více linií předchozí systémové léčby cytostatiky. Třicet nemocných mělo 1 až 3 TACE, při které byl aplikován doxorubicin, mitomycin C a cisplatina. Přesto, že u více než 63 % nemocných došlo ke zmenšení nádorových ložisek a také zvýšenému sycení lézí, léčebná odpověď byla přechodná a medián přežití pro všechny pacienty byl 8,6 měsíce od první TACE. Autor hodnotí tuto metodu jako bezpečnou, s minimem nežádoucích vedlejších účinků, nicméně málo efektivní u této skupiny nemocných. Závěrem udává, že ke zlepšení léčebného efektu by mohlo přispět zvýšení počtu TACE u jednoho pacienta. Proye (21) hodnotí úlohu TACE u metastáz neuroendokrinních nádorů pankreatu do jater. Podle autora TACE nepřispívá ke zlepšení přežívání nemocných, může však významně zmírnit klinickou manifestaci potíží, které jsou obtížně ovlivnitelné medikamentózně, a které souvisí s nekontrolovatelnou produkcí hormonů nádorovými buňkami.

Při hodnocení našich výsledků nás překvapilo relativně dlouhé přežití u jedné nemocné s metastázami adenokarcinomu žaludku v játrech. Významný efekt TACE na celkové přežití můžeme vysvětlit tím, že metastázy adenokarcinomu žaludku v játrech byly diagnostikovány náhodně za 18 měsíců po primární operaci žaludku, která byla považována za radikální. Rougier (22) na 544 pacientech s metastázami CRC popsal faktory, které mohou nezávisle ovlivňovat přežití nemocných. Kromě jiných k těmto faktorům patří odstranění primárního tumoru, performance status a hladina sérové alkalické fosfatázy. Výše uvedená pacientka byla po radikální operaci primárního tumoru, měla PS 0 a fyziologickou hladinu alkalické fosfatázy. Nečekaně dlouhé přežití u pacienta s karcinomem žlučníku a metastázami v játrech by se dalo vysvětlit poklesem nádorových markerů po celkové pěti TACE, a tedy málo očekávaným efektem této léčebné modality. Stabilizace nemoci trvala u tohoto nemocného celých 9 měsíců, z nichž při průměrné délce hospitalizace tři dny a PS 1 strávil pacient v nemocnici celkem 15 dnů, dokud nedošlo k rychlé lokální progresi nemoci a úmrtí na jaterní selhání.

Pokud hodnotíme bezpečnost TACE jako paliativní léčebné metody, můžeme říct, že TACE samotná může být bezpečnou léčebnou metodou. V souboru našich sedmi nemocných jsme pozorovali pouze u dvou nemocných postchemoembolizační syndrom. (tab.2), který nevedl k prodloužení hospitalizace a neměl fatální následky. Ani opakování TACE nezvyšovalo jeho incidence, spíše naopak u obou nemocných s PES jsme pozorovali při opakování tohoto výkonu lepší toleranci výkonu. Tento fakt by se mohl zdůvodnit lepší pre- a postmedikací známých potíží při opakování TACE. U žádného pacienta v našem souboru nedošlo k úmrtí do 30 dnů po výkonu.

Leung (23) hodnotí PES u 29 nemocných s primárně inoperabilním HCC po celkem 70 TACE. Závěrem této práce je, že opakování TACE je spojeno se snížením rizika PES a zkrácením doby hospitalizace nemocných. Naopak embolizace arterie zásobující žlučník a výše podané dávky cytostatika jsou spojeny se statisticky signifikantně vyšší pravděpodobností vzniku PES a prodloužení hospitalizace. Harris (20) hodnotí soubor 21 nemocných s HCC, u kterých bylo provedeno celkem 36 TACE. U 11 z 21 nemocných bylo nutné prodloužení hospitalizace pro komplikace související s chemoembolizací. U jednoho nemocného bylo popsáno reverzibilní akutní renální selhání pro nefrotoxický efekt cisplatinu a současnou dehy-

drataci při protrahované nevolnosti. U jednoho nemocného byly popsány bolesti břicha a následně diagnostikována žaludeční ulcerace jako následek chemomebolizace levé arteria gastrica. Toxicita v tomto souboru nemocných byla pravděpodobně způsobena množstvím aplikovaného cytostatika (50 mg cisplatina, 50 mg epirubicin, 10 mg mitomycin C), což koreluje se závěrem Leunga (23).

Clavien (6) na souboru 15 nemocných s HCC v cirhoze hodnotí bezpečnost kryoterapie a následně TACE. Celkem 14 z 15 nemocných mělo jednu nebo více TACE před kryoterapií.

Pacient, který neměl TACE, musel být reoperován pro krvácení po kryoterapii. Závěrem této práce je, že kryoterapie po předchozí TACE je efektivní a dobře tolerovanou léčbou u vybraných nemocných s HCC v cirhoze, kteří nejsou indikováni k chirurgickému výkonu.

Patel (1) hodnotí na souboru 27 nemocných s metastázami CRC v játrech bezpečnost TACE. U těchto nemocných byla TACE kombinována se sekvenční systémovou léčbou cytostatiky. U dvou nemocných vznikl absces v játrech, který byl řešen perkutánní drenáží a jeden nemocný musel podstoupit cholecystektomii pro infarkt žlučníku. Nebylo popisováno žádné úmrtí v souvislosti s léčbou.

Cílem TACE zůstává ovlivnění symptomů spojených s nádorovým postižením jater. Navození dlouhodobé remise by tato léčebná metoda měla v případě, že po zmenšení nádorového ložiska pomocí TACE bylo možné provést radikální chirurgický výkon. V našem souboru tento efekt nebylo možné sledovat u žádného pacienta.

Závěr

V naší práci jsme se snažili zjistit, zda může být TACE jater efektivní u tak infaustní diagnózy, jako jsou metastázy v játrech jiného původu než CRC, karcinomu prsu a testikulárních nádorů. Profitovat z této léčebné modalitby by mohli vybraní nemocní s PS 0-2, bez přítomnosti primárního nádoru a funkčním stavem jater Child A-B, kteří nemohou nebo nechtějí být léčeni systémovou cytostatickou léčbou a nejsou indikováni k chirurgickému výkonu. U takovýchto nemocných by transkatetrová chemoembolizace mohla vést ke zmírnění subjektivních potíží, zlepšení kvality života nebo i k prodloužení přežití. Jde o metodu bezpečnou, vyžadující krátkodobou hospitalizaci.

Přes ekonomickou náročnost TACE zejména na poli intervenční radiologie by měla být tato léčebná modalita u vybraných pacientů s metastatickým postižením jater zvažována.

Literatura

1. Patel NH, Jindal RM.: The Role of Chemoembolisation in the Treatment of Colorectal Hepatic Metastases. *Hepato-gastroenterology* 2001;48:448
2. Hughes K., Scheele J., Subarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to liver. *Surg Clin North Am* 1989;69:339
3. Doci R., Gennari L., Gignami P. et al.: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: Analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991;78:797-801
4. Élias D., Lasser P., Rougier P. et al.: Another failure in the attempt of definition of the indications to the resection of liver metastases of colorectal origin. *J Chir (Paris)* 1992;129:59
5. Harnois DM., Steers J., Andrews JC. et al.: Preoperative hepatic artery chemoembolisation followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 1999;5:192-9
6. Clavien PA., Kang KJ., Selzner N., Morse MA. et al.: Cryosurgery After Chemoembolisation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:95-101
7. Allgaier HP., Deibert P., Olschewski M.: Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolisation and percutaneous ethanol injection - a single center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998;79:601-605
8. The Liver cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 1984;54:1747-55
9. Kruskal J., Hlatky L., Hahnfeldt P. et al.: In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumours. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:741-747
10. Takayasu K., Wakao F., Moryama N. et al.: Response of early-stage hepatocellular carcinoma and borderline lesions to therapeutic arterial embolisation. *AJR* 1993;160:301-306
11. Yamada R., Nakatsuka H., Nakamura K. et al.: Hepatic artery embolisation in 120 patients with non-resectable HCC. *Radiology* 1983;148:397-401
12. Sullivan KL.: Hepatic artery Chemoembolisation. *Semin Oncol* 2002;29(2):147-148
13. Solomon B., Soulen MC., Baum RA., Haskal ZL. et al.: Chemoembolisation of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol and polyvinil alcohol: Prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:793-798
14. Tellez C., Benson AB., Lyster MT., et al.: 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
15. Trevisani F., Notariis S., Rossi C., Bernardi M.: Randomized Control Trials on Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(5):383-389
16. Lo Ch., Ngan H., Tso W., et al.: Randomized Controlled trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:1164-1171
17. Huang Y, Chiang J, et al.: Risk of Hepatic Failure After Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Predictive Value of the Monoethylglycinexylidide Test. *AJG* 2002;97:1223-1227
18. Kamada K, Nakanishi. et al.: Long-term Prognosis of Patients Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Cisplatin Lipiodol Suspension and Doxorubicin Hydrochloride Emulsion. *J V Int Radiol* 2001;12:847-854
19. Clouse ME, Stokes KR, Kruska JB et al.: Chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: Epinephrine followed by a doxorubicin - ethiodized oil embolisation and gelatine sponge powder. *J V Int Radiol* 1993;4(6):717-25
20. Harris M, Gibbs P, Cebon J et al.: Hepatocellular carcinoma and chemoembolisation. *Internal Medicine Journal* 2001;31:517-522
21. Proye C.: Natural History of Liver Metastases of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Place for Chemoembolization. *World J.Surg.* 2001;25:685-88
22. Rougier P, Milan C, Lazorthes F et al: Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1397-4000
23. Leung DA, Goin JE, Sikles BA et al: Determinants of Postembolization Syndrome after Hepatic Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:321-326

Došlo: 20. 2. 2006
Přijato: 30. 3. 2006