

Metastázy jater a možnosti intervenční radiologie

Vlastimil Válek¹, Tomáš Andrašina¹, Igor Kiss², Lenka Ostřížková³

¹Radiologická klinika FN Brno a LF MU v Brně

²Klinika komplexní onkologické péče MOU Brno a LF MU v Brně

³Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU v Brně

Pacienti s chirurgicky neřešitelnými metastázami kolorektálního karcinomu v játrech mají při současné systémové chemoterapii odhad přežití 1 a 2 roky 55 % a 33 %. Radiologická intervenční léčba prováděná pod kontrolou zobrazovacích metod jako je chemoembolizace (TACE), intraarteriální chemoterapie (HAI) a radiofrekvenční termoablace (RFA) má proto u těchto nemocných rostoucí význam. Využití endovaskulární a perkutánní cílené léčby jaterních metastáz má dvojitý efekt. Dojde ke kontrole růstu metastáz a k redukci vedlejších účinků systémové léčby. Vývoj nových embolizačních materiálů jako DC beads (DEB), na které lze navázat různá cytostatika jako doxorubicin či irinotecan, pak umožňuje stejně jako u radiofrekvenční termoablace standardizovat protokoly a omezit rozdílné výsledky této léčby mezi pracovišti.

Klíčová slova: DC Beads, termoablace, mikrovlny, jaterní metastázy, chemoembolizace, DEBIRI, kolorektální karcinom, cílená léčba jater.

Liver metastases, the role of interventional radiology

Unresectable colorectal liver metastases have a 1- and 2-year survival of 55 % and 33 % with current systemic therapies. Currently image-guided liver-directed therapy like trans-arterial chemoembolization (TACE), hepatic arterial infusion (HAI) and radiofrequency ablation (RFA) has a growing role in the therapy of patients with liver metastases. Endovascular and percutaneous hepatic-directed therapy offers the dual benefit of true local neoplastic control and reduction of sideeffects. The development of new embolizing agents, such as DC beads (DEB) loaded with doxorubicin and irinotecan, permits better standardization and definition of protocols, making the procedures less linked to criteria of different hospitals and personal experiences of interventional radiologists.

Key words: drug-eluting beads, RFA, microwaves, liver metastases, chemoembolization, DEBIRI, colorectal cancer, liver-directed therapy.

Onkologie 2015; 9(2): 82–84

Úvod

Jaterní metastázy jsou závažným projevem řady maligních onemocnění, především pak kolorektálního karcinomu. Vedle chirurgického odstranění metastázy je hlavní metodou léčby systémová chemoterapie s/či bez biologické léčby. U vybrané skupiny nemocných se ale stále více prosazují metody, které dnes nabízí intervenční radiologie. Intervenční radiologické metody doplňují standardní terapeutické postupy, ale v některých případech jsou jejich alternativou. Intervenční radiologické výkony dělíme na perkutánní a intraarteriální. Cílem perkutánních výkonů je zničit metastázu pomocí různých fyzikálních principů. Využíváme především radiofrekvenci (RFA, radiofrekvenční ablace), mikrovlny (MV), nízkou teplotu (kryoablace), ultrazvuk (vysokointenzní fokusovaný ultrazvuk – HIFU). Cílem intraarteriální léčby metastáz je podat do přívodné jaterní tepny vysokou koncentraci cytostatika a to buď dlouhodobě (lokoregionální chemoterapie portálním katétretem nebo cévkou, HAI), či opakovaně v jednorázové aplikaci. Pak je cytostatikum navázáno na embolizační materiál (DEB, TACE).

Všechny intervenční metody lze kombinovat se systémovou chemoterapií či chirurgickým výkonem nebo s radioterapií. V některých případech můžeme dosáhnout i sekundární rese-

kabilitu. Podle údajů v literatuře tyto výkony prodlužují pětileté přežití těchto pacientů, mají jak kurativní potenciál, tak lze pomoci jejich správné indikace prodloužit život nemocných (1, 2).

Materiál a metodika

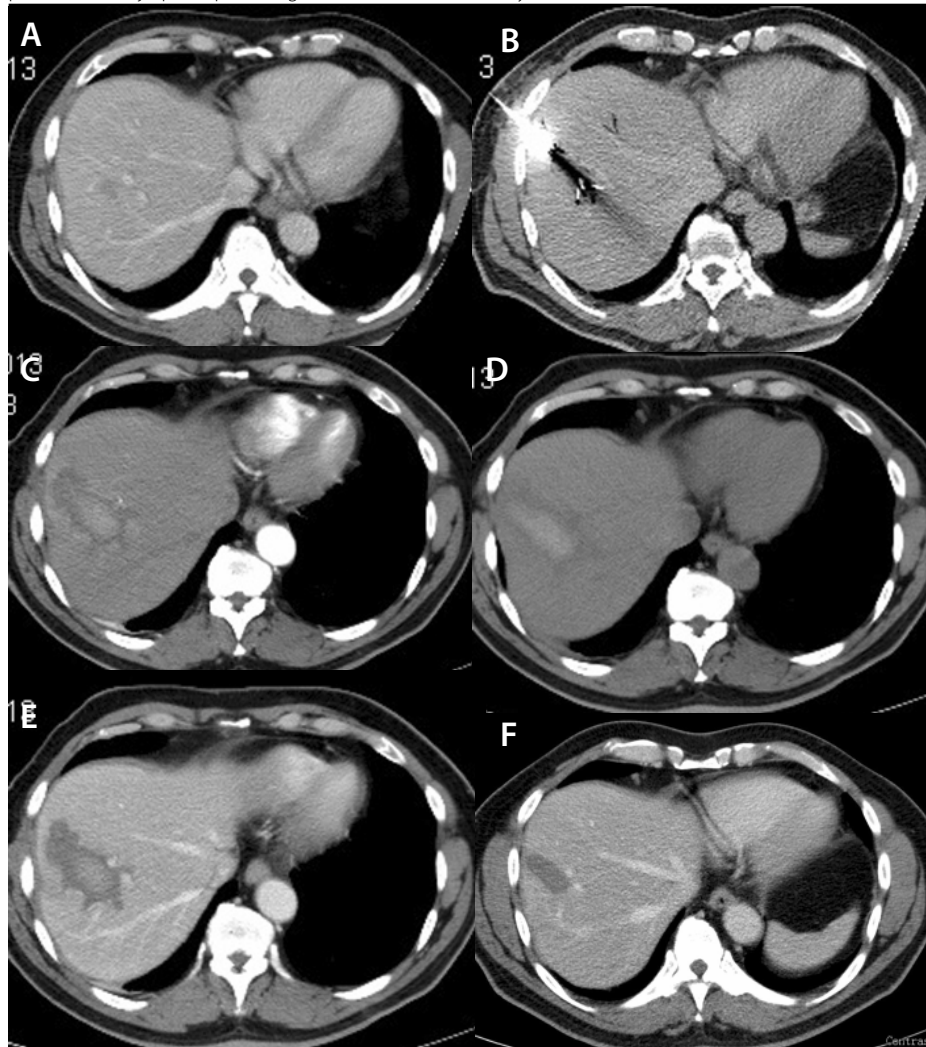
Cílem perkutánních výkonů je s využitím různých fyzikálních principů zničit maligní ložisko v játrech. V léčbě metastáz kolorektálního karcinomu (CRC) do jater nejen retrospektivní, ale dnes i prospektivní nerandomizované a randomizované studie přesvědčivě prokázaly krátkodobé i dlouhodobé výsledky radiofrekvenční termoablace (RFA) a mikrovln (MV) (3). Tyto dvě metody proto dnes považujeme při léčbě jaterních metastáz CRC již za standardní. Vlastní elektrody, kterými aplikujeme energii do ložiska, mají v průměru 16–18 gauge. Mohou být monopolární (ložisko je ničené kolem hrotu elektrody), bipolární (ložisko je ničené mezi dvěma elektrodami) či multipolární (ložisko je ničené mezi více elektrodami). Elektroda může mít různý tvar. Nejčastějším typem je jehla nebo deštník (4). Elektrodu do ložiska zavádíme pod kontrolou ultrazvuku (UZ), výpočetní tomografie (CT) a výjimečně pod kontrolou magnetické rezonance (MR). Výhodné je tyto navigační metody kombinovat. K přesnému umístění více elektrod využíváme různé navigační programy propojené

s UZ nebo CT. Výkon lze provádět i otevřenou cestou během laparoskopie nebo laparotomie.

K perkutánní ablacii jsou vhodné jaterní metastázy CRC, jejichž velikost je v nejdelší ose 5 cm. V jednom sezení lze takto zničit i více metastáz. V literatuře se ale nejčastěji doporučuje ablaci maximálně pěti ložisek (5, 6). Všeobecně akceptovanou a nejvíce rozšířenou indikací jsou ale maximálně tři metastázy s největším rozměrem každé z nich 3 cm. Absolutní kontraindikace výkonu neexistuje. Je ale celá řada relativních kontraindikací. Mezi ně patří blízkost velkých cév (portální žíla, jaterní žíly), blízkost hlavních žlučovodů, blízkost trávící trubice a metastázy lokalizované v jaterním hilu (6). V těchto případech je možné volit některé speciální typy přístrojů či elektrod.

Výhodou perkutánních ablačních technik je velmi dobrá kontrola průběhu ničení nádorové tkáně. Morbidita a mortalita je minimální. Někteří autoři uvádějí velké riziko rekurence nádoru. Podle jiných publikací dochází po jednom roce ke kompletní ablacii v 52–67 %. Přežití za 1, 3 a 5 let je pak 96 %, 64 % a 40 %. Při použití RFA je nejčastěji uváděné pětileté přežití pacientů okolo 30 %, u pacientů s jednou metastázou do 3 cm pak 44–54 % (7–9). Podle výsledků většiny studií je s úspěchem RFA (resp. lokální rekurencí) nejvíce koreluje parametr velikost ložiska (7–9) (obrázek 1 a-f).

Obrázek 1a–f. U nemocného se solitární metastázou kolorektálního karcinomu v játrech o velikosti asi 20 mm, uloženou v hloubi segmentu 8 (1a). Tato metastáza se při systémové chemoterapii zvětšuje (dle RECIST). Na Onkologické indikační komisi byla zvažována resekce. Vzhledem ke komorbiditám (velmi riziková anestezie) a rozsahu resekce (malý S2/3) byla nakonec doporučena termoablace. K výkonu zvolena jehla typu deštníku (RITA). Tuto jehlu pod CT kontrolou zavádíme do ložiska. Během výkonu se kolem jehly objevují bubliny plynu (1b). Na kontrolním CT po výkonu je vidět nativně hypertenzní spálené ložisko (1c), v arteriální fázi s hypodenzním lemem (1d), které se v portální fázi nesytí (1e). Tedy efekt termoablace je dobrý včetně bezpečnostního lemu kolem ložiska. Kontrolní CT vyšetření po roce ukazuje postupnou regresi ložiska, které se nesytí (vazivo, 1f)



Intraarteriální (regionální, lokoregionální) léčbu dělíme na intraarteriální lokoregionální chemoterapii (HAL) a na chemoembolizaci (TACE). Výsledky těchto metod jsou pracoviště od pracoviště podstatně rozdílnější, než výsledky perkutánních metod. Medián přežití se pohybuje od 9 do 62 měsíců a morfolická odpověď kolísá od 14% do 76%. Intraarteriální metody jsou indikovány u pacientů s metastázami neřešitelnými resekci či RFA v případě, že je postižení parenchymu < 75% a k metastázám je možný arteriální přístup. V některých případech je ale vzhledem k anatomickým podmínkám nemohoucí výkon provést.

Cílem intraarteriálních chemoterapií je dlouhodobá léčba metastáz opakovaným podáváním vysoké koncentrace cytostatik do přírodní jaterní tepny. Nejčastěji se k tomu využívá portální katétr zavedený Seldingerovou technikou. Úspěch regio-

nální chemoterapie závisí na distribuci cytostatika ke všem ložiskům v játrech. Cílem tedy je, aby se dostalo cytostatikum do všech jaterních segmentů. Před zahájením léčby uzavíráme všechny kolaterální cévy, kterými se dostává krev do jater (např. a. phrenika inferior, a. hepatica dextra odstupující z a. mesenterika superior). Dodnes neexistuje jednoznačný protokol dávkování cytostatika. Využívaná jsou prakticky všechna cytostatika. Pokud je tento postup použit jako neoadjuvantní léčba, pak je v literatuře uváděna odpověď v 16–82% (10, 11). Konverzi z nerezekabilních na resekabilní metastázy lze podle literatury očekávat ve 3–47% případů (10, 11). Naprosto rozdílné publikované výsledky jsou podmíněny především nejednotností terapeutických protokolů. Indikací pro regionální chemoterapii jsou mnohočetné jaterní metastázy s postižením většiny jaterních segmentů.

Při chemoembolizaci (TACE) je cytostatikum navázáno na embolizační materiál (různé druhy částic, DEB). Embolizační materiál ucpe přívod arteriální krve do ložiska na úrovni jaterních sinusoidů a dochází tak k ischemii ložiska. Přitom se postupně uvolňuje cytostatikum. Cytostatikum a embolizační materiál se nesmí dostat do tepny, kterými proudí krev k žaludku či duodenu (a. gastroduodenalis, a. gastrica dextra, a. gastrica sinistra), protože by hrozilo riziko vzniku rozsáhlého vředu a následného krvácení, což je nejobávanější komplikace této léčby. Proto je tato metoda selektivní nebo superselektivní a neselektivní podání do jaterní tepny není většinou vhodné. Další podmínkou je, že metastázy musí být sytené v arteriální fázi CT vyšetření.

V případě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu nejčastěji používáme selektivní protokol, kdy aplikujeme embolizační materiál do pravé jaterní tepny a za 3–6 týdnů pak do levé jaterní tepny. Tento postup opakujeme nejméně 3x. Výsledky TACE s použitím DEB (protokol DEBIRI, irinotecan) jsou podle údajů v literatuře velmi optimistické (12–16).

Naše zkušenosti

Na našem pracovišti se systematicky zabýváme onkologickými intervenčními výkony od roku 1993. Nejprve jsme do praxe zavedli regionální chemoterapii port katétre, poté jsme začali provádět chemoembolizace a konečně perkutánní ablační postupy. Od roku 1997 jsou nemocní k těmto výkonům indikováni pouze na základě rozhodnutí Indikační onkologické komise. Výsledky perkutánní termoablace jsme poprvé hodnotili v roce 2010. V našem souboru 72 nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu (celkem 129 metastáz, velikost metastáz byla méně než 5 cm, počet metastáz u jednoho pacienta byl 3 a méně a bylo vyloučeno mimojaterního postižení), dosáhl medián přežití od RFA 35,8 měsíců s 95% konfidenčním intervalem (30,9 – 42,8 měsíců). 3 a 5leté přežití dosáhlo 49% a 22%. Průměrná velikost termoablované léze byla 29 mm.

Od roku 1993 jsme provedli implantaci port-katétru k lokoregionální chemoterapii jaterních metastáz kolorektálního karcinomu perkutánní cestou u 156 pacientů. Ve většině případů jsme volili volné uložení katétru do jaterní tepny bez embolizace arteria gastroduodenalis. U 59 nemocných jsme tuto tepnu embolizovali. U 47 pacientů jsme katétr zavedli do a. gastroduodenalis. Technická úspěšnost implantace byla 98%. Průměrná délka života těchto nemocných po zavedení port katétru byla 17 měsíců.

Od roku 2006 do roku 2014 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 528 chemoembolizací 183 pacientům, z toho 68 (37%) s diagnózou hepatocelulárního karcinomu, 62 (33%) s kolorektálním karcinomem, 27 (15%) s NET (neuroendokrinním tumorem), 19 (10%) s cholangiocelulárním karcinomem, zbylých 7 pacientů (5%) s jinou diagnózou či s ložiskovým procesem nejasného origa. Od roku 2008 jsme začali používat u pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem, s metastázami pouze do jater či dominantně jaterními metastázami a s podmínkou stabilizace extrahepatálního onemocnění, protokol DEBIRI. V této indikaci používáme na embolizační částice navázané cytostatikum irinotecan. Tento protokol byl použit u 51 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem jako paliativní léčba. Všichni pacienti byli komplexně předléčeni dle standardních onkologických protokolů. Medián přežití od zahájení chemoembolizace byl 9,1 měsíce.

Závěr

I když je dnes jasně ověřený klinický benefit radiologických intervenčních metod a to i v rámci prospektivních randomizovaných studií, je stále jejich užití u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu v játrech přísně individuálně omezeno a vždy vychází z rozhodnutí multioborové indikační komise. Pokud jsou tyto metody správně indikovány, prodloužíme přežití těchto pacientů. Tyto metody ale nejsou alternativou chirurgické léčby či chemoterapie nebo biologické léčby. V řadě případů však standardní terapeutický postup vhodně doplňují.

Naše výsledky potvrdili, že perkutánními ablačními metodami lze dosáhnout u nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu do jater velmi dobré výsledky s pětiletým přežitím více než 20%. Proto je dnes perkutánní RFA součástí standardní léčby nemocných v KOC Brno. Regionální chemoterapie port katétreem je na rozdíl od údajů v literatuře indikovaná podle našich zkušeností v podmínkách České republiky u malého procenta pacientů s malými, mnohočetnými jaterními metastázami v pomalé progresi. Podobně je tomu u chemoembolizace s využitím embolizačních částic s navázaným cytostatikem (protokol DEBIRI). I v tomto případě lze dobré výsledky dosáhnout pouze při přísné selekci nemocných.

Literatura

1. Michael A.Ch. Liver-Directed Treatments for Metastatic Colorectal Cancer. Current Treatment Options in Oncology 2014; 15: 456–464.
2. Veltri A., Guarnieri T., Gazzera C. Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): size as the leading prognostic factor for survival. Radiol med 2012; 117: 1139–1151.
3. Hong K., Georgiades C.J. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices. Vasc. Interv. Radiol. 2010; 21 (8 Suppl): 179–186.
4. Goldberg S.N., Grassi C.J., Cardella J.F. et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. Radiology 2005; 235: 728–739.
5. Gillams A.R. The use of radiofrequency in cancer. Br J Cancer 2005; 92: 1825–1829.
6. Lencioni R., Crocetti L., Cioni D. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. Invest Radiol 2004; 39: 689–697.
7. Suppiah A., White T.J., Roy-Choudhury S.H. et al. Longterm results of percutaneous radiofrequency ablation of unresectable colorectal hepatic metastases: final outcomes. Dig Surg. 2007; 24: 358–360.
8. Weng M., Zhang Y., Zhou D. et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. PLoS One 2012; 7: e45493.
9. Hur H., Ko Y.T., Min B.S. et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. Am J Surg 2009; 197: 728–736.
10. Vogl T.J., Zangos S., Eichler K. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. Eur Radiol. 2007;17 (4): 1025–1034.
11. Allard M.A., Malka D. Place of hepatic intra-arterial chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. J Visc Surg. 2014; 151 Suppl 1: S21–24.
12. Nishiofuku H., Tanaka T., Matsuoka M. et al. 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.
13. Fiorentini G., Aliberti C., Mulazzani L. et al. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth. Anticancer Res. 2014; 34 (2): 575–584.
14. Richardson A.J., Laurence J.M., Lam V.W. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. J Vasc Interv Radiol. 2013; 24 (8): 1209–1217.
15. Clark T.W. Chemoembolization for colorectal liver metastases after FOLFOX failure. J Vasc Interv Radiol. 2013; 24 (1): 56–65.
16. Albert M., Kiefer M.V., Sun W., Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. Cancer 2011; 117 (2): 343–352.

Článek přijat redakcí: 15. 12. 2014

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2015

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
Radiologická klinika FN Brno a LF MU v Brně
Jihlavská 20, 625 00 Brno
v.valek@fnbrno.cz
