

Embolizační částice pro TACE

Embolization particles for TACE

Tomáš Rohan, Matej Straka, Jiří Pánek, Daniel Bartušek, Jaroslav Sedmík, Peter Matkulčík, Barbora Čechová, Tomáš Andrašina, Jakub Hustý

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN, Brno

Hlavní stanovisko práce

Přehled částic vhodných k transarteriální chemoembolizaci.

SOUHRN

Rohan T, Straka M, Pánek J, Bartušek D, Sedmík J, Matkulčík P, Čechová B, Andrašina T, Hustý J. Embolizační částice pro TACE

Transarteriální chemoembolizace (TACE) je jednou ze základních metod endovaskulární léčby nádorů. Je využívána především u hypervaskularizovaných nádorů jater, které jsou na rozdíl od normálního jaterního parenchymu dominantně zásobené arteriální krví. TACE využívá kombinace ischemizace nádorového ložiska a vysoké lokální koncentrace současně podávaného chemoterapeutika. Nejstarším agens vhodným k chemoembolizaci je lipiodol, až v posledních 25 letech se objevily částice vázající a uvolňující chemoterapeutikum a degradabilní částice. Jednotlivé částice se liší především velikostí, způsobem vazby chemoterapeutika a degradabilitou. Na trhu je k dispozici několik druhů částic vhodných k chemoembolizaci, dosud ale není jednoznačně prokázána vyšší efektivita některého typu částic. V závislosti na velikosti nádoru, selektivitě přístupu a stavu pacienta ale může úspěšnost a nežádoucí účinky léčby ovlivnit volba správné velikosti částic a použití permanentních nebo degradabilních částic, přičemž degradabilní částice je možné použít i neselektivně a u pacientů s rizikovými faktory.

Klíčová slova: chemoembolizace, mikročástice, mikrosféry, hepatocelulární karcinom, doxorubicin.

Major statement

Overview of particles suitable for transarterial chemoembolization.

SUMMARY

Rohan T, Straka M, Pánek J, Bartušek D, Sedmík J, Matkulčík P, Čechová B, Andrašina T, Hustý J. Embolization particles for TACE

Transarterial chemoembolization (TACE) is one of the basic methods of endovascular treatment of cancer. It is mainly used in hypervascularized liver tumors, which are predominantly supplied with arterial blood in contrast to normal liver parenchyma. TACE uses a combination of ischemia of the tumor and high local concentration of the simultaneously administered chemotherapeutic agent. The oldest agent suitable for chemoembolization is lipiodol. In the last 25 years emerged drug eluting particles and degradable particles. Individual particles differ mainly in size, binding of the chemotherapeutic agent and degradability. Several types of particles suitable for chemoembolization are available on the market, but the superior efficacy of any type of particle has not yet been clearly demonstrated. However, depending on the size of the tumour, the selectivity of the arterial approach and the patient's condition, the choice of the correct particle size and the choice of permanent or degradable particles may influence the success and side effects of treatment, while degradable particles can also be used non-selectively and in patients with risk factors.

Key words: chemoembolization, microparticles, microspheres, doxorubicin hepatocellular carcinoma.

Přijato: 14. 4. 2023

Korespondenční adresa:

MUDr. Jakub Hustý, Ph.D., EBIR
Klinika radiologie a nukleární medicíny
a LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: husty.jakub@fnbrno.cz

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)
a MUNI/A/ 1222/2022.

Konflikt zájmů: žádný.

ÚVOD

Transarteriální chemoembolizace (TACE) je jednou ze základních metod endovaskulární léčby nádorů. Je využívána především u hypervaskularizovaných nádorů jater, které jsou na rozdíl od normálního jaterního parenchymu dominantně zásobené arteriální krví. TACE využívá kombinace ischemizace nádorového ložiska a vysoké lokální koncentrace současně podávaného chemoterapeutika.

Historicky prvním materiálem používaným k TACE byl Lipiodol, který je ve směsi s cytostatikem na řadě pracovišť používán dodnes. Tento způsob chemoembolizace je označován jako c-TACE (conventional TACE). K medicínskému využití byl Lipiodol schválen již v roce 1954 (1).

Vzhledem k jeho určitým negativním vlastnostem (nerovnoměrné uvolňování a vyšší systémové koncentrace cytostatika, bolestivost při aplikaci, výraznější postembolizační syndrom) byly postupně vyvinuty a od roku 2003 uvedeny do praxe speciální chemoembolizační částice částečně eliminující výše uvedené negativní vlastnosti lipiodolu (1). Patří mezi ně částice umožňující přímé kontrolované navázání a uvolňování cytostatika (tzn. léky uvolňující částice neboli Drug-eluting beads – DEB) a degradabilní částice (tzn. degradable starch microspheres, zkráceně DSM). DEB jsou na českém trhu zastoupeny čtyřmi hlavními typy částic, mezi které se řadí DC Beads, Embozene Tandem, LifePearl a Hepasphere. Degradabilní jsou k dispozici pod firemním názvem Embocept (schéma 1).

ROZDĚLENÍ CHEMOEMBOLIZAČNÍCH ČÁSTIC

Částice pro chemoembolizaci lze dělit dle velikosti, vazby chemoterapeutika, tvaru, agregability, deformability a degradability (2).

Z hlediska velikosti jsou na českém trhu k dispozici částice určené k chemoembolizaci o velikostech 40–500 μm . Lze se řídit pravidlem, že čím je menší velikost částic, tím lépe pronikají do tepen tumoru a zvyšují šanci na vznik nekrózy. Dle dostupných studií dosahují částice o velikosti 100–300 μm lepších

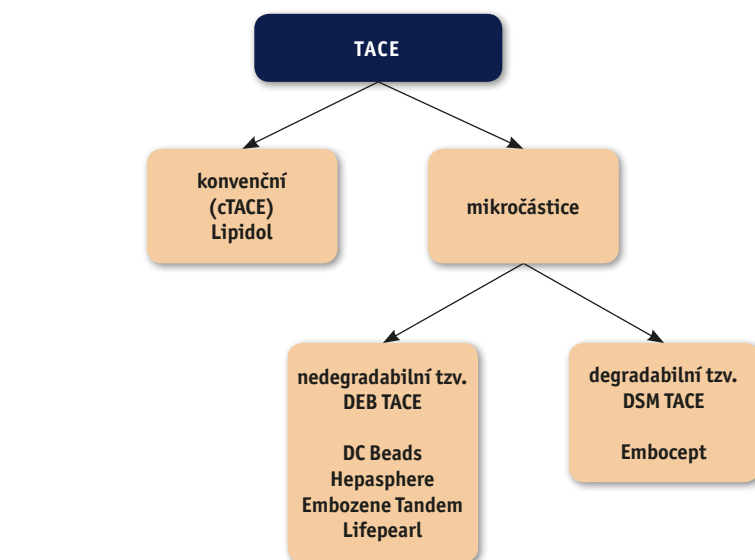


Schéma 1. Schéma znázorňující základní rozdělení materiálů pro chemoembolizaci

Scheme 1. Diagram showing the distribution of materials for chemoembolization

výsledků než částice o velikosti 300 až 500 μm (3, 4). Z toho důvodu se zdá být racionální částice větší než 300 μm při chemoembolizaci nepoužívat (5). Výsledkem jejich použití by pravděpodobně bylo pouze uzavření přístupové tepny, otevření kolaterálního tepenného zásobení z důvodu změny tlakových poměrů a neuspokojivý terapeutický efekt. Nekróza bohužel může vzniknout také v okolním parenchymu a vést k nežádoucím účinkům, proto by nejmenší částice měly být aplikovány pouze u superselektivního přístupu s minimálním rizikem embolizace zdravého parenchymu (6). Důležitý je také rozsah (rozptyl) velikostí. Nejmenší rozsah velikostí je udáván u částic Embozene Tandem a u degradabilních částic Embocept (7). Dle *in vitro* pokusů mají částice o uniformní velikosti lepší penetraci do nádoru než částice různých velikostí (2). Na rozdíl od ostatních dochází u částic Hepasphere při kontaktu s fyziologickým roztokem (případně s jinou s krevní plazmou izotonickou tekutinou) k jejich přibližně čtyřnásobnému zvětšení (7).

Dalšími důležitými vlastnostmi částic jsou tvar, deformabilita a agregabilita. Všechny částice určené k chemoembolizaci mají sférický tvar, jsou do jisté míry komprimovatelné a nemají tendenci se shlukovat. Díky těmto vlastnostem částic je možné dosáhnout perifernější embolizace než u částic bez těchto vlastností (např. nekalibrované polyvinylalkoholové částice) (2, 8). Komprimovatelnost částicím dokonce

umožňuje průchod tepenkami o menším průměru, než je průměr částic, a snadnější průchod mikrokatétrem. Studie porovnáující klinické výsledky TACE v závislosti na deformabilitě, agregabilitě a tvaru částic nejsou toho času dostupné.

Další důležitou vlastností částic je způsob navázání chemoterapeutika. Tzn. drug eluting beads (částice uvolňující léky) jsou skupinou permanentních částic, které na sebe vážou chemoterapeutikum a umožňují jeho postupné uvolňování. Proces navázání chemoterapeutika se nazývá loading a je obvykle prováděn v nemocniční lékárně. Loading trvá v závislosti na typu chemoterapeutika, velikosti a typu částice obvykle 30–120 minut (běžně do 60 minut) (9). U menších částic probíhá loading z důvodu jejich relativně většího povrchu rychleji. Loading lze urychlit tzv. agitací, která spočívá v promíchávání suspenze částic a chemoterapeutika. V experimentech bylo pomocí míchačky zkumavek možné loading zkrátit až na 5 minut, což by teoreticky umožňovalo volbu částic přímo na angiografickém sále v závislosti na angiografickém obrazu ložiska. Vazba chemoterapeutika na částici má omezenou stabilitu, a proto je nutné zkumavku s embolizační suspenzí čas od času promíchat. Na částice je chemoterapeutikum obvykle navázáno negativní iontovou vazbou, a je tak možné vázat různé typy pozitivně nabitých chemoterapeutik (1). Jedinou

Tab. 1. Přehled dostupných chemoembolizačních částic se základními parametry

Table 1. Overview of available chemoembolization particles with basic parameters

	Dostupné velikosti (v μm)	Zmenšení po loadingu doxorubicinu	Čas do uvolnění 75% doxorubicinu (min)	Stabilita v suspenzi (s)	Skladování po loadingu doxorubicinu (při 2–8 °C)	Proč je použit
Drug eluting beads						
DC Beads (od 2003)	70–150 100–300 300–500	o 20 %	197	185	24h, dle studií až 14 dní (10,16)	nejvíce publikovaných studií
Hepasphere (od 2005)	30–60* (120–240**) 50–100* (200–400**) 100–150* (400–600**)	o 20 %	110	172	24 h (dle studií až 14 dní) (10)	nejvíce komprimovatelné (snadný průchod mikrokatétrem)
Embozene Tandem (od 2012)	40 75 100	o 5–9 %	77	504	48 h bez KL, dle studií až 14 dní (10)	nejmenší rozptýl velikostí, nejmenší částice – vhodné pro superselektivní aplikaci
LifePearl (od 2015)	100 \pm 25 200 \pm 50 400 \pm 50	o 20–24 %	139	357	7 dní, dle studií až 14 dní (10)	výrobce udávána nejdelší stabilita po loadingu, v případě nevyužití lze použít i za týden
Degradable starch microspheres						
Embocept (od 2010)	50 \pm 7	–	–	–	–	méně nežádoucích účinků, neselektivní embolizace, zachování přístupové tepny

*velikost v suchém stavu, **velikost v hydratovaném stavu
KL – kontrastní látka

degradabilní částicí umožňující postupné uvolňování léků je BioPearl, která byla na evropském trhu registrována v roce 2020, dosud se však více nerozšířila (1).

V závislosti na pH, typu částic a typu chemoterapeutika dochází k různě rychlému uvolňování chemoterapeutika z vazby na částice (10, 11). Postupné uvolňování vede k delšímu účinku chemoterapeutika a jeho menším systémovým koncentracím, a potenciálně tak i k menší míře nežádoucích účinků způsobených chemoterapeutikem. Uvolňování doxorubicinu bylo v *in vitro* studiích pomalejší než u idarubicinu (čas do uvolnění 75% chemoterapeutika byl v závislosti na typu embolizačních částic 77–197 minut u doxorubicinu a 13–90 minut u idarubicinu) (10, 11). Rychlost uvolňování chemoterapeutika bude podobně jako loading rychlejší u menších částic, tj., u menších částic bude dosaženo vyšších systémových koncentrací chemoterapeutika, což může vést k vyššímu výskytu na chemoterapeutikum vázaných nežádoucích účinků (12–14). Podobně může být četnost nežádoucích účinků redukována

snížením množství chemoterapeutika v DEB na polovinu (např. snížení koncentrace doxorubicinu z 50 mg/ml na 25–35 mg/ml vedlo u částic Embozene Tandem k signifikantnímu snížení nežádoucích účinků a doby hospitalizace při srovnatelné terapeutické odpovědi) (12).

Během loadingu dochází ke změně velikosti částic (u doxorubicinu ke zmenšení dle typu částice o 5–24 %). Nejméně se mění velikost částic Embozene Tandem, a to dle výrobce pouze o 5 %, dle experimentálních studií až o 9 % (10) (tab. 1). U idarubicinu je změna velikosti částic jen minimální (do 9 %) (11).

Jak už bylo naznačeno, chemoembolizační částice lze z hlediska degradability rozdělit na degradabilní a permanentní, o kterých bylo pojednáno výše.

Z degradabilních částic je na českém trhu k dispozici pouze Embocept, který je tvořen hydrolyzou škrobu a jeho struktura umožňuje navázání různých chemoterapeutik. V krvi je alfa amylázami degradován za 35–50 minut, což vede k pouze dočasnému ischemickému

efektu a tím i menšímu riziku závažných nežádoucích účinků v případě neselektivní embolizace. To umožňuje embolizovat i objemnější nádory a pacienty s trombózou portální žíly a s elevací bilirubinu (5). Uvádí se, že na rozdíl od permanentních částic nestimuluje imunitní systém k odpovědi, což by rovněž mělo vést ke snížení nežádoucích účinků (7). Malý počet nežádoucích účinků byl pozorován také v naší praxi i v zahraničních studiích (15). Malá velikost částic umožní dobrou penetraci částic do tumoru podobně jako např. u Embozene Tandem, kde se uvolní chemoterapeutikum, které tak lokálně dosáhne násobně vyšších koncentrací než při systémové aplikaci. Přírodní tepna se po aplikaci Emboceptu začíná rekanalizovat po 10–15 minutách, což umožní případnou další aplikaci materiálu. Na rozdíl od permanentních částic zde tedy není riziko trvalého uzavření přírodní tepny a znemožnění další chemoembolizace z důvodu absence vhodné přístupové cesty. Výhodou je také možnost jednoduché a rychlé přípravy embolizační směsi přímo na angiografickém sále.

Kromě doxorubicinu lze k chemoembolizaci (např. metastáz kolorektálního karcinomu či NET) použít i další chemoterapeutika jako irinotekan nebo cisplatina. Jejich použití je ale (v porovnání s doxorubicinem) podstatně méně časté a výsledky a doporučení této metody v léčbě jiných nádorů než HCC jsou stále nejednoznačné a vyžadující další studie.

V některých zemích mimo Českou republikou jsou dále dostupné rentgen kontrastní částice, DC Beads Lumi.

JAKÉ ČÁSTICE POUŽÍT?

U nádorů malé velikosti s možností superselektivní aplikace embolizační směsi je možné použít částice malé

velikosti (100 μm a méně). Pro nádory s možností selektivního přístupu (segmentální a perifernější tepny) se obvykle využívají částice o velikosti 100–300 μm . U nádorů s nemožností selektivní aplikace embolizačních částic je výhodnější použít degradabilní částice. Dle tolerance pacienta lze nicméně použít permanentní částice i neselektivně a degradabilní částice superselektivně. V případě rezistence nádorového ložiska na 1. sérii TACE lze ve druhé sérii použít jiný typ částic (např. místo degradabilních permanentní a naopak). Na našem pracovišti používáme v 1. sérii TACE z důvodu malého množství nežádoucích účinků a dobré kontroly onemocnění zpravidla degradabilní částice. K permanentním částicím přistupujeme pouze v případě absence odpovědi

na degradabilní částice. U degradabilních částic je k dosažení terapeutické odpovědi nutné provedení nejméně dvou výkonů (5).

ZÁVĚR

Dostupných částic vhodných k chemoembolizaci je na trhu mnoho, dosud ale není prokázána vyšší efektivita některého typu částic. V závislosti na velikosti nádoru, selektivitě přístupu a stavu pacienta může úspěšnost a nežádoucí účinky léčby ovlivnit volba správné velikosti části a výběr permanentních nebo degradabilních částic, přičemž degradabilní částice je možné použít i neselektivně a u pacientů s rizikovými faktory. ●

LITERATURA

1. Pérez-López A, Martín-Sabroso C, Gómez-Lázaro L, Torres-Suárez AI, Aparicio-Blanco J. Embolization therapy with microspheres for the treatment of liver cancer: State-of-the-art of clinical translation. *Acta Biomaterialia* 2022; 149: 1–15. doi: 10.1016/j.actbio.2022.07.019
2. Talaie R, Turkian P, Amili O, et al. Particle Distribution in Embolotherapy, How Do They Get There? A Critical Review of the Factors Affecting Arterial Distribution of Embolic Particles. *Ann Biomed Eng* 2022; 50(8): 885–897. doi: 10.1007/s10439-022-02965-6
3. Lee SY, Ou HY, Department of Diagnostic Radiology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Taiwan, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does size really matter? *Diagn Interv Radiol* 2020; 26(3): 230–235. doi: 10.5152/dir.2019.19261
4. Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR, et al. Survival, Efficacy, and Safety of Small Versus Large Doxorubicin Drug-Eluting Beads TACE Chemoembolization in Patients With Unresectable HCC. *American Journal of Roentgenology* 2014; 203(6): W706–W714. doi: 10.2214/AJR.13.12308
5. Lucatelli P, Burrell M, Guiu B, de Rubeis G, van Delden O, Helmberger T. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 44(12): 1851–1867. doi: 10.1007/s00270-021-02968-1
6. Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, Zhu AX, Goyal L, Ganguli S. Safety and Efficacy of 70–150 μm and 100–300 μm Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2015; 26(4): 516–522. doi: 10.1016/j.jvir.2014.12.020
7. Puppala S. Technical update on transcatheter arterial chemoembolization. *HR* 2019; 2019. doi: 10.20517/2394-5079.2019.28
8. Lewis AL. Embolisation devices from biomedical polymers for intra-arterial occlusion and drug delivery in the treatment of cancer. In: *Biomaterials for Cancer Therapeutics*. Elsevier 2013; 207–239e. doi: 10.1533/9780857096760.3.207
9. Facciorusso A. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Current state of the art. *World J Gastroenterol* 2018; 24(2): 161–169. doi: 10.3748/wjg.v24.i2.161
10. de Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A, Wu Y, Cruise GM. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2016; 27(9): 1425–1431. doi: 10.1016/j.jvir.2016.05.015
11. Guiu B, Hincapie G, Thompson L, et al. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting embolics loaded with idarubicin. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2019; 30(8): 1303–1309. doi: 10.1016/j.jvir.2018.12.022
12. Lin CY, Liu YS, Pan KT, Chen CB, Hung CF, Chou CT. The short-term safety and efficacy of TANDEM microspheres of various sizes and doxorubicin loading concentrations for hepatocellular carcinoma treatment. *Sci Rep* 2021; 11(1): 12277. doi: 10.1038/s41598-021-91021-9
13. Malagari K, Kiakidis T, Pomoni M, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Tightly Calibrated Small Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39(10): 1379–1391. doi: 10.1007/s00270-016-1382-6
14. Lewis AL, Dreher MR. Locoregional drug delivery using image-guided intra-arterial drug eluting bead therapy. *Journal of Controlled Release* 2012; 161(2): 338–350. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.01.018
15. Ludwig JM, Iezzi R, Theysohn JM, Albrecht T, Posa A, Gross A. European Multicenter Study on Degradable Starch Microsphere TACE: The Digestible Way to Conquer HCC in Patients with High Tumor Burden. *Cancers* 2021; 13(20): 5122. doi: 10.3390/cancers13205122