

TRANSARTERIÁLNÍ RADIOEMBOLIZACE JATERNÍCH NÁDORŮ MIKROČÁSTICEMI S 90-YTTRIEM – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

TRANSARTERIAL RADIOEMBOLISATION OF LIVER TUMORS WITH 90-YTRIUM MICROSPHERES – EARLY EXPERIENCE

původní práce

Jiří Ferda¹
Petr Duras¹
Vladislav Třeška²
Tomáš Skalický²
František Šlauf¹
Alexander Malán¹
Jaroslav Havel¹
Jindřich Fínek³

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 4. 4. 2014.

Korespondenční adresa:

prim. prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36).

SOUHRN

Ferda J, Duras P, Třeška V, Skalický T, Šlauf F, Malán A, Havel J, Fínek J. Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s 90-yttriem – první zkušenosti

Cíl: Zhodnotit první zkušenosti s prováděním transarteriální radioembolizace (TARE) jaterních nádorů mikročásticemi s obsahem 90-yttria

Metodika: V průběhu 6 měsíců jsme provedli u šesti nemocných TARE s aplikací skleněných mikročástic TheraSphere®. U čtyř nemocných šlo o metastatické postižení jater kolorektálním karcinomem, u dvou nemocných hepatocelulárním karcinomem. U nemocných jsme sledovali peri- a postprocedurální průběh, výskyt komplikací, WHO performance status a časný efekt léčby.

Výsledky: Ani u jednoho z nemocných jsme nezaznamenali závažné komplikace léčby, při sledování účinků léčby bylo po 6 týdnech zjištěno, že u jedné nemocné došlo k rapidnímu zlepšení WHO performance status o tři kategorie, u ostatních byl status zachován, ani u jednoho nemocného v časném horizontu nebyla zaregistrována jaterní progresie onemocnění.

Závěr: První zkušenosti s TARE ukazují i u nemocných s neresekabilním jaterním postižením dobrou toleranci léčby a slibné výsledky terapie.

Klíčová slova: 90-yttrium, radioembolizace metastázy kolorektálního karcinomu, hepatocelulární karcinom.

SUMMARY

Ferda J, Duras P, Třeška V, Skalický T, Šlauf F, Malán A, Havel J, Fínek J. Transarterial radioembolisation of liver tumors with 90-yttrium microspheres – early experience

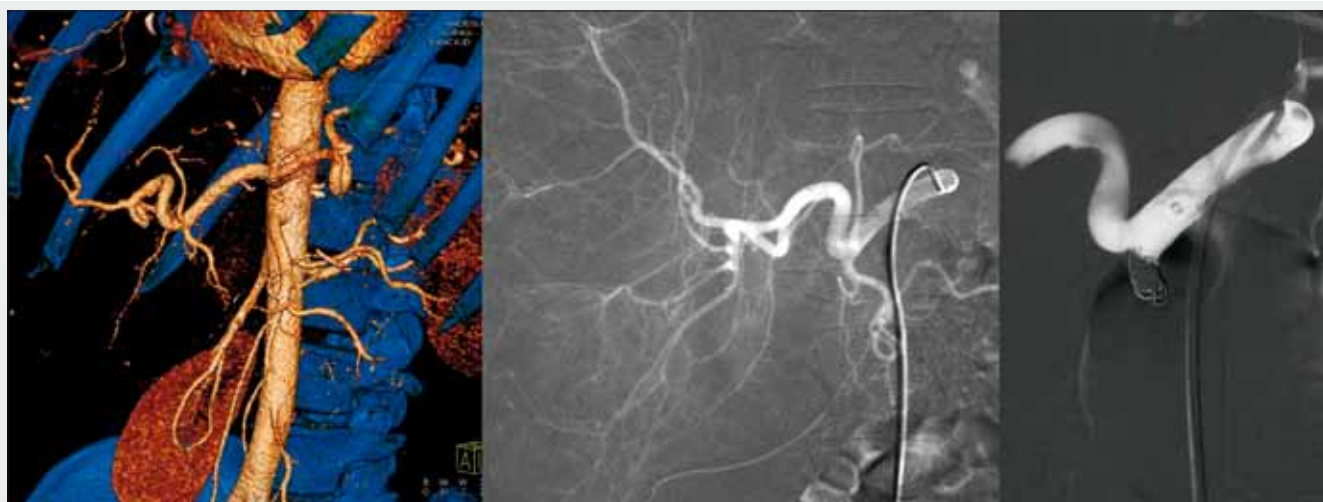
Aim: To evaluate an early experience with transarterial radioembolisation of liver tumors with microspheres with 90-yttrium.

Method: During 6 months, we performed 6 months TARE with the application of glass-microspheres TheraSphere®. In 4 patients, colorectal carcinoma metastases were treated, in 2 hepatocellular carcinoma respectively. In patients, the peri- and post-procedural disease development was surveyed according complications, WHO performance status and an early effect of therapy.

Results: No severe complication was noted, during 6 weeks was noted only one extreme improvement of WHO performance status with decrease by 3 grades, in rest of patients the performance status was unchanged. No progression in liver was noted within 6 weeks.

Conclusion: Our early experience with TARE showed high safety, therapy is well tolerated and the therapy results are promising.

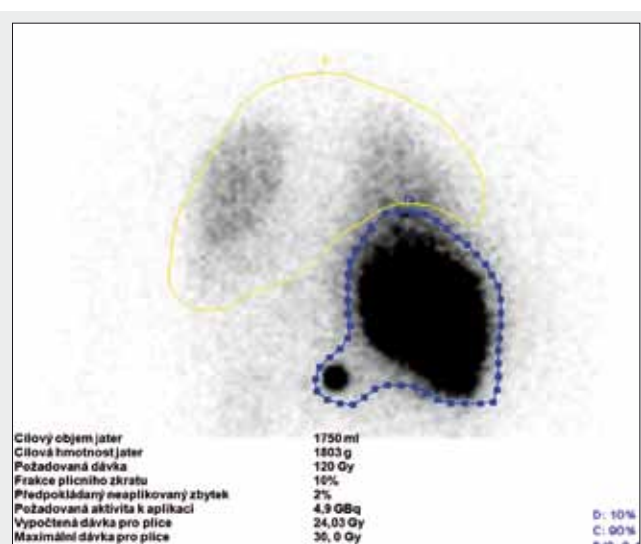
Key words: 90-yttrium, radioembolisation, metastases of colorectal carcinoma, hepatocellular carcinoma.



▲ Obr. 1A

Obr. 1. **Postup léčby u nemocné s metastázami kolorektálního karcinomu v pravém laloku jater.** A – přípravná fáze, CTA, angiografie a coiling gastroduodenální tepny; B – kalkulace plicního zkratu a dosimetrie; C – aplikace TheraSphere®; D – detekce brzdného záření pomocí SPECT/CT; E – efekt terapie – CT před léčbou, 6 týdnů po TARE a po pravostranné hepatektomii – CT 6 měsíců po TARE

Fig. 1. **Therapy in female with colorectal metastases in right liver lobe.** A – planning – CTA, angiography and coiling; B – lung shunt quantification and dose calculation; C – application of TheraSphere®; D – bremsstrahlung detection by SPECT/CT; E – effect of TARE – CT before therapy, after 6 weeks and after right hepatectomy – CT made 6 months after TARE



▲ Obr. 1B



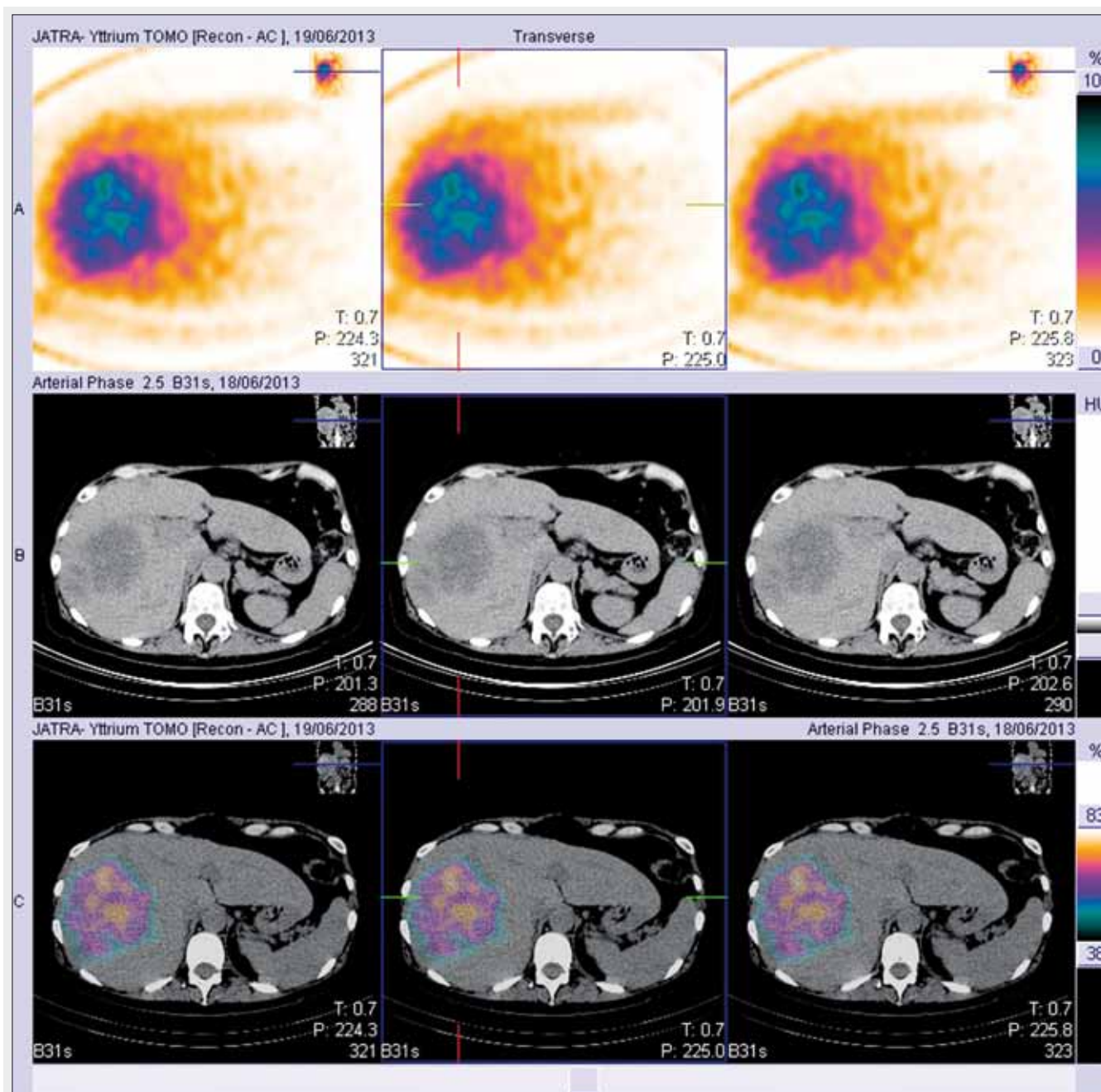
▲ Obr. 1C

ÚVOD

Přes pokroky v jaterní chirurgii i v léčbě jaterních nádorů chemoterapií i látkami s biologickým účinkem, je lokoregionální terapie stále významnější součástí komplexní péče o nemocné s primárními i sekundárními jaterními nádory. Lokoregionální terapie jaterních nádorů se v posledním období vyvíjí několika směry – perkutánní lokálně účinné techniky využívající fyzikálních postupů destrukce nádorové tkáně, jako je termoablace nebo kryoterapie, přes techniky lokální aplikace chemoterapeutika v kombinaci s mechanickým ovlivněním perfuze nádorové tkáně, jako je transarteriální chemoembolizace. Jedním z inovativních postupů terapie jaterních nádorů, který využívá odlišnosti v perfuzi jaterní tkáně a perfuzi jater-

ních nádorů, je transarteriální aplikace radioaktivního materiálu do nádorové tkáně a využití brachyterapeutického efektu radionuklidu s beta minus typem rozpadu. Radioembolizace je velice komplexní způsob léčby, který v sobě zahrnuje praktickou aplikaci všech současných podoborů radiobiologie a zobrazovacích metod, jde o postup mimořádně náročný na logistické, technologické i personální zabezpečení. První literární zmínky v užití u větší skupiny nemocných jsou publikovány u hepatocelulárního karcinomu v roce 2002 (1).

V práci hodnotíme naše první zkušenosti s přípravou, provedením a časným hodnocením efektu transarteriální radioembolizace (TARE) po aplikaci skleněných mikročastic



▲ Obr. 1D

s obsahem 90-yttria (^{90}Y) u nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu (CRC) a u nemocných s hepatocelulárním karcinomem (HCC).

METODIKA

Soubor nemocných

V období červen 2013 až prosinec 2013 jsme provedli u šesti nemocných s chirurgicky neodstranitelným nádorovým po-

stižením (1–3) TARE pomocí radioembolizačního materiálu TheraSphere® (Nordion/Biocompatibles, Ottawa, ON, Kanada; distribuce Lacomed, Říčany, Česká republika). U čtyř nemocných šlo o nemocné s neresekabilními metastázami CRC, u dvou nemocných šlo pacienty s neresekabilním postižením jater HCC. U třech nemocných s CRC předcházelo indikaci terapie restagingové zobrazení pomocí PET/CT s aplikací ^{18}F -fluorodeoxyglukózy, u jednoho nemocného s metastázami kolorektálního karcinomu vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) a CT, u obou nemocných s HCC šlo o vyšetření CT. Jednotlivé nemocné charakterizuje tabulka 1. Celý postup přípravy, aplikace i následné kontroly nemocných byl prove-

Tab. 1. **Charakteristika souboru před léčbou**Table 1. **Patient pre-treatment specification**

Pacient	Pohlaví	Věk	Diagnóza	Přibližný podíl objemu nádorové tkáně v játrech	Mimojaterní postižení	Předchozí léčba	WHO performance status
1	žena	48	CRC	80%	bez mimojaterního postižení	onkol. léčbě naivní	3 až 4
2	muž	55	CRC	40%	dvě uzliny v retroperitoneu, jedna plicní metastáza	selhání 2. linie, progredující velikost i počet jaterních metastáz	1
3	muž	66	CRC	40%	metastáza v pravé nedledvině a dvě plicní metastázy	selhání 2. linie, rychle progredující velikost jaterních metastáz	0
4	žena	77	CRC	40%	dvě uzliny v retroperitoneu	selhání 2. linie, RFA, rychle progredující velikost jaterních metastáz	1
5	muž	61	HCC	50%	dlouhodobě stacionární uzliny v retroperitoneu	TACE, intolerance sorafenibu	0
6	muž	61	HCC	40%	bez mimojaterního postižení	levostranná hepatektomie, intolerance sorafenibu	0

den podle lokálního radiologického standardu schváleného pracovišti Státním ústavem pro jadernou bezpečnost.

Přípravná fáze

V přípravné fázi jsme nejprve provedli rekonstrukci anatomie cévního zásobení jater pomocí CT angiografie, kdy data byla získána z CT nebo PET/CT v arteriální fázi. Dále byla provedena angiografie jater, kdy byla postupně provedena nejprve neselektivní abdominální aortografie, poté selektivní coeliakografie a horní mezenterikografie, poté superselektivní zobrazení všech nalezených tepen, které se podílejí na zásobení jaterního parenchymu (4, 5).

Jako prevence nechtěné depozice radioembolizačního materiálu byla u všech nemocných nejprve zvažena (6) a dále případně provedena protektivní embolizace a. gastroduodenalis,

a. gastrica sinistra, a. cystica, případně dalších tepen. Pro zajištění redistribuce krve v játrech byla u některých nemocných zvolena i embolizace jednotlivých větví zásobujících jaterní tkáň. Jednotlivé embolizační výkony specifikuje tabulka 2.

Před ukončením přípravné angiografické fáze byla provedena simulace aplikace radioembolizačního materiálu pomocí makroagregátu lidského albuminu značeného 99meta-techneciem (MAA) (7–9). Bylo použito intraarteriální aplikace MAA v celkové dávce 150 MBq, která v případě plánování biliární terapie byla rozdělena 1 : 2 pro levý a pravý jaterní lalok, při unilobární terapii pravého laloku byla použita celá dávka pro pravý lalok. MAA byl manuálně aplikován pomalou injekcí z místa plánované terapeutické aplikace radioembolizačního materiálu.

Bezprostředně po aplikaci MAA byl nemocný převezen na SPECT/CT pracoviště, kde byl proveden nejprve planární záznam v rozsahu hrudníku a břicha, poté proveden SPECT

Tab. 2. **Výsledky po léčbě**Table 2. **Post-treatment results**

Pacient	Embolizační příprava	Aplikovaná aktivita (GBq)	Jaterní funkce před TARE	Jaterní funkce po TARE	WHO před TARE	WHO po TARE	Jaterní odpověď dle RECIST 6 týdnů
1	coiling a. gastroduodenalis	6	elevace AST, ALT a GMT celková bílkovina bilirubin v normě	bez vývoje	3 až 4	3	částečná odpověď
2	coiling a. gastroduodenalis a a. gastrica dextra	3	v normě	bez vývoje	1	1	částečná odpověď
3	embolizace a. cystica želatinovou pěnou bezprostředně před TARE	10 (bilobární aplikace dvou dávek levý lalok 3, pravý lalok 7)	v normě	bez vývoje	0	0	výrazná odpověď
4	coiling a. gastroduodenalis, embolizace a. supraduodenalis Histoakrylem, chemo- embolizace směsí Lipiodol/iridotecan + okluze Histoakrylem teritoria laterální větvě a. hepatica sinistra	10 (bilobární aplikace dvou dávek levý lalok 3, pravý lalok 7)	elevace GMT, jinak v normě	bez vývoje	1	1	částečná odpověď
5	embolizace a. phrenica dextra Histoakry- lem, chemoembolizace v teritoriu a. hepa- tica sinistra směsí Lipiodol/doxorubicin, embolizace a. cystica želatinovou pěnou bezprostředně před TARE	10	v normě	bez vývoje	0	0	výrazná odpověď
6	coiling a. gastroduodenalis, embolizace a. cystica želatinovou pěnou bezprostředně před TARE	15	v normě	bez vývoje	0	0	výrazná odpověď

záznam jater a provedeno CT zobrazení ke korekci atenuace a anatomické lokalizaci (7–9). Parametry SPECT/CT po aplikaci MAA v tabulce 3.

Dozimetrie

K dozimetrii požadované terapeutické dávky bylo provedeno měření z dat získaných pomocí SPECT/CT, resp. planárního scintigrafického záznamu.

Kalkulace plicního zkratu a detekce mimojaterní gastrointestinální depozice MAA byla provedena analýzou planárního záznamu s výpočtem aktivity v oblastech zájmu, která byla zvolena v oblasti hrudníku a druhá v oblasti jater. Měření byla provedena v zadopřední a předozadní projekci, byla použita automatická kalkulace zkratu (Esoft, Erlangen, Siemens, Německo) a stanoven aritmetický průměr měření v procentech akumulace v zadopřední a předozadní projekci. Takto byl stanoven hepatopulmonální zkrat F aplikované aktivity (9). V další fázi byla provedena volumetrie jaterního parenchymu pomocí dat CT z SPECT/CT, kdy do cílového objemu byla započtena jaterní tkáň zásobená z teritoria jednotlivých tepen zvolených pro aplikaci (SyngoVolume, Forchheim, Siemens, Německo) v případě bilobární aplikace byly kalkulovány dva objemy separátně. Cílová dávka D pro játra byla stanovena 150 Gy. Aplikovaná aktivita A byla vypočítána (9) pomocí hmotnosti jaterní tkáně m , hepatopulmonálního zkratu F a předpokládaného neaplikovaného zbytku 2%.

$$A = [(D \times m) \times (1 - F)] / [50 \times (1 - F)].$$

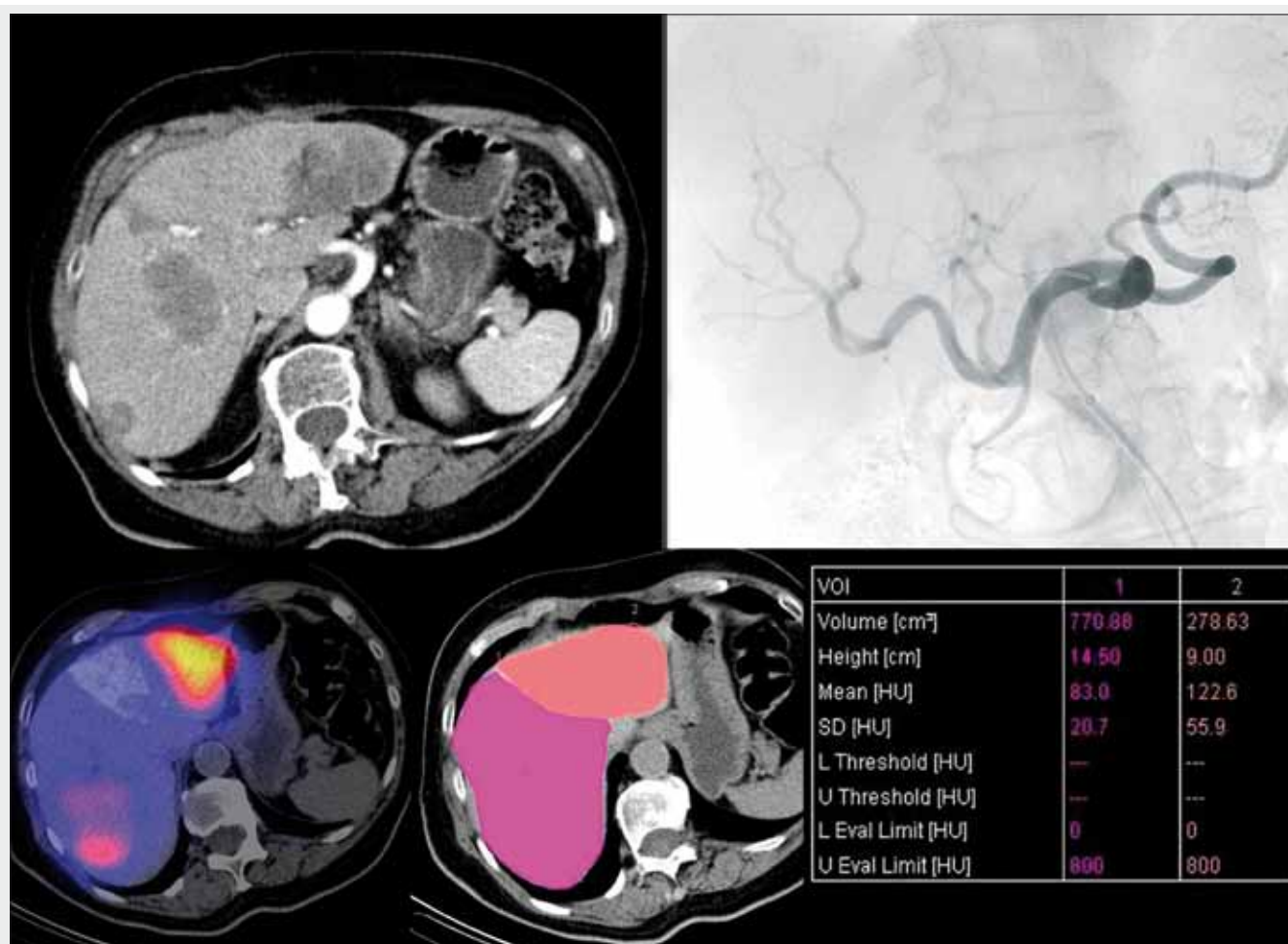
Vypočtená byla i dávka pro plicní tkáň na základě aplikované aktivity a zkratu do plic z důvodu případné kontrain-

Tab. 3. **Parametry SPECT/CT zobrazení**

Table 3. **SPECT/CT imagin parameters**

SPECT/CT ^{99m}Tc-MAA analyzátor: energetické centrum 140 keV šířka energetického okna 15 % kolimátor LEHR
Planární záznam matrice 128 × 128 čas snímání jednoho záznamu 5 minut projekce AP + PA (hrudník + játra + břicho) kolimátor: LEHR
SPECT matrice 128 × 128 čas snímání jedné pozice 25 s celkový počet pozic 50 pohyb detektoru: NCO (Noncircularorbit)
CT eff. mAs 120 / 110 kV kolimace 6 × 2,0 mm pitch 0,85
SPECT/CT ^{90}Y – brzděné záření analyzátor: energetické centrum 96 keV šířka en. okna 20 % kolimátor: LEHR planární záznam matrice 128 × 128 čas snímání jednoho záznamu 5 minut projekce AP + PA (hrudník + játra + břicho)
SPECT matrice 128 × 128 čas snímání jedné pozice 25 s celkový počet pozic 45 pohyb detektoru: NCO (Noncircularorbit)
CT eff. mAs 120 / 110 kV kolimace 6 × 2,0 mm

Jaterní funkce 6 týdnů	Celkový vývoj onemocnění mimo játra dle RECIST 6 týdnů	WHO 6 týdnů	Jaterní odpověď dle RECIST 3 měsíce	Celkový vývoj onemocnění mimo játra dle RECIST 3 měsíce	WHO 3 měsíce	Jaterní odpověď dle RECIST 6 měsíců	Celkový vývoj onemocnění mimo játra dle RECIST 6 měsíců	WHO 6 měsíců
pokles AST, ALT a GMT, normální cel- ková bílkovina i bilirubin	stabilní onemocnění	0	pravostranná he- patektomie a RFA levého laloku	stabilní onemocnění (před resekcí)	0	a po chirurgickém výkonu – kompletní odpo- věď	bez mimojaterní- ho postižení	0
bez vývoje	lokální recidiva v pánvi progresse	1	stabilní onemocnění	stabilní onemocnění	1	zvětšení dvou ložisek – do 20 % – stabilní onemoc- nění	celkově stabilní onemocnění – parciální odpo- věď mimojaterní	1
bez vývoje	stabilní onemocnění	0	stabilní onemocnění	zvětšení metastázy v pravé nadledvině a ložisek v plicní tkáni	0	NA	NA	NA
bez vývoje	stabilní onemocnění	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
bez vývoje	stabilní onemocnění	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
bez vývoje	stabilní onemocnění	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA



▲ Obr. 2A



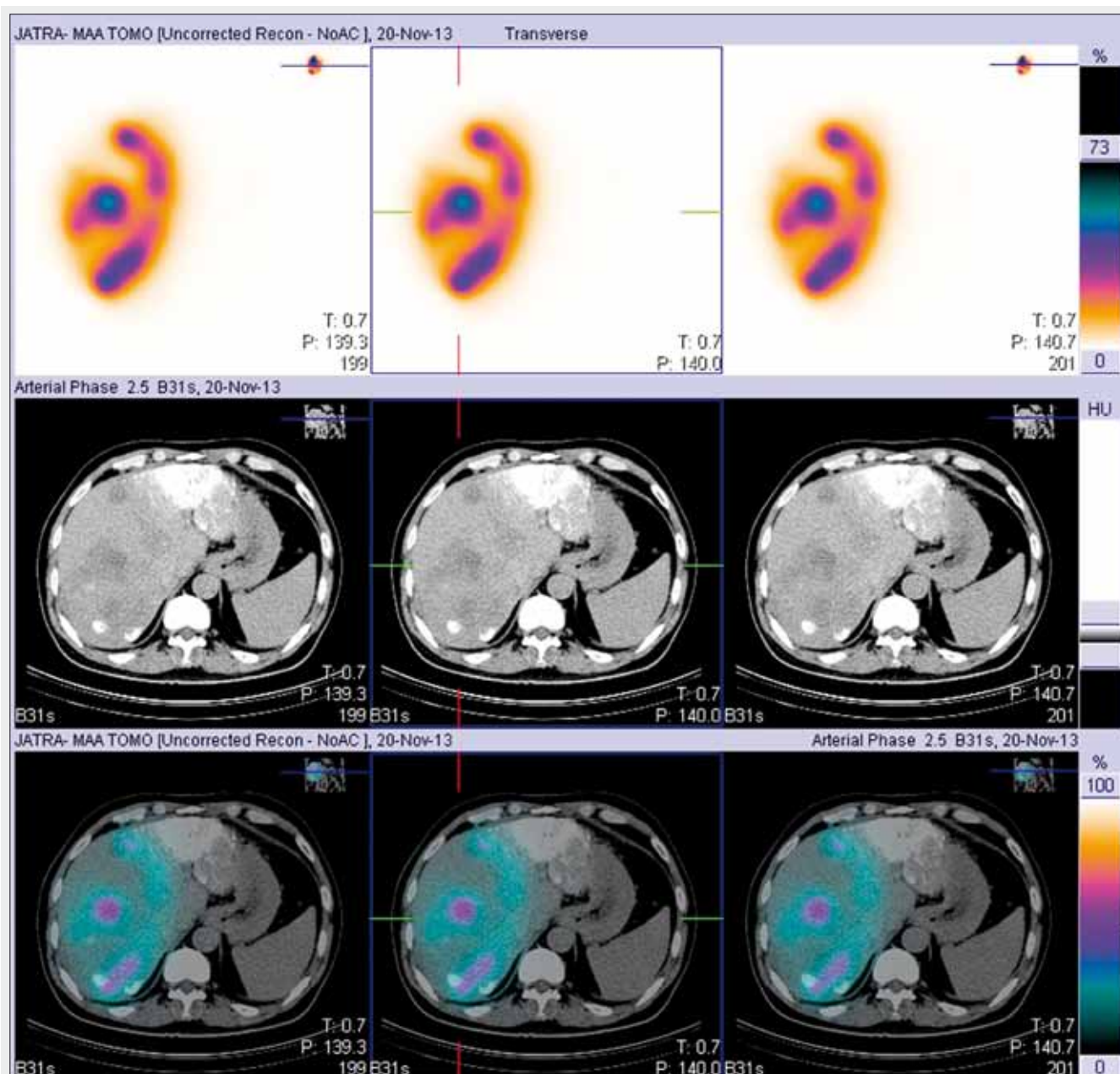
▲ Obr. 2B

Obr. 2. A – plánování bilobární léčby u metastáz kolorektálního karcinomu; B – efekt terapie – CT 4 týdny před TARE, v den TARE a 6 týdnů po TARE
 Fig. 2. A – planning of the bilobar treatment in colorectal metastases; B – effect of TARE – CT 4 weeks before TARE, in the day of treatment and 6 weeks after TARE

dikace při dosažení kritické dávky pro plíce. Den a hodina aplikace byly stanoveny na základě objednávky požadované aktivity dosažené v kontejneru vyrobeném ve standardní aktivitě 3–20 GBq při výpočtu aktivity použitím rozpadové rovnice s poločasem rozpadu ^{90}Y 64,1 hodiny. Aplikovaná aktivita uvedena v tabulce 2.

Vlastní transarteriální embolizace

Před vlastním výkonem nebyla použita premedikace. Vlastní aplikace radioembolizačního materiálu byla provedena použitím mikrokatetru Renegade HiFlow zavedeného cestou diagnostického katétru 5F do cílové pozice aplikace. Podání



▲ Obr. 3A

Obr. 3. A – simulace léčby pomocí MAA SPECT/CT u nemocného s HCC; B – detekce brzdného záření pomocí SPECT/CT; C – efekt léčby, horní řada před terapií, dolní po terapii

Fig. 3. A – simulation of therapy by MAA SPECT/CT in patient with HCC; B – bremsstrahlung detection by SPECT/CT; C – effect of therapy – upper row before TARE, lower row 6 weeks after TARE

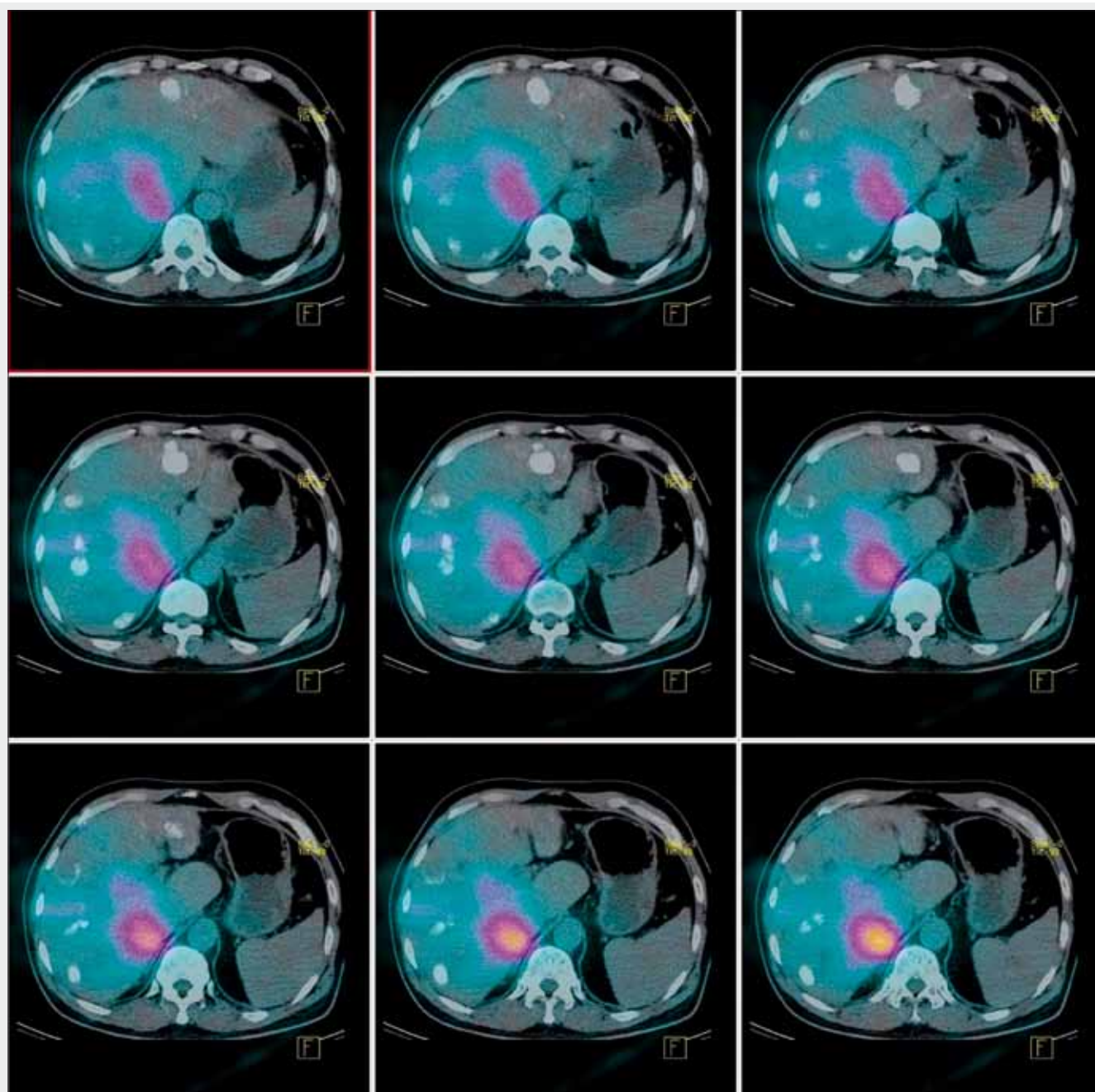
mikročastic proplachem kontejneru pomalým laminárním proudem fyziologického roztoku následovalo po předchozí projektivní embolizaci cystické tepny želatinovou pěnou, v případech, kdy to bylo nutné.

Byla použita veškerá radioprotektivní zařízení chránící personál před účinkem beta záření a brzdného záření v pásmu záření X i gama – stínění zdroje plexisklem v dedikovaném aplikačním boxu, dvojí rouškování, dvojí ochranný oděv a rukavice aplikujících osob. Byla provedena měření dávkového příkonu radiačním fyzikem před aplikací, po aplikaci, a to vlastního kontejneru, rouškovacího materiálu i odpadního boxu.

Bezprostředně po aplikaci radioembolizačního materiálu nebyla podána žádná další medikace, na lůžkovém oddělení byla podána v případech nauzey antiemetika.

Kontrola efektu terapie

U všech nemocných byla provedena následně zobrazení distribuce radioembolizačního materiálu ve tkáních pomocí SPECT/CT se zobrazením brzdného záření (9) v oblasti epigastria s provedením planárního záznamu, SPECT a CT, parametry v tabulce 2.



▲ Obr. 3B

Dozimetrem byla kontrolována úroveň dávkového příkonu v pokoji Kliniky onkologie a radioterapie, kde byl nemocný bezprostředně po výkonu hospitalizován.

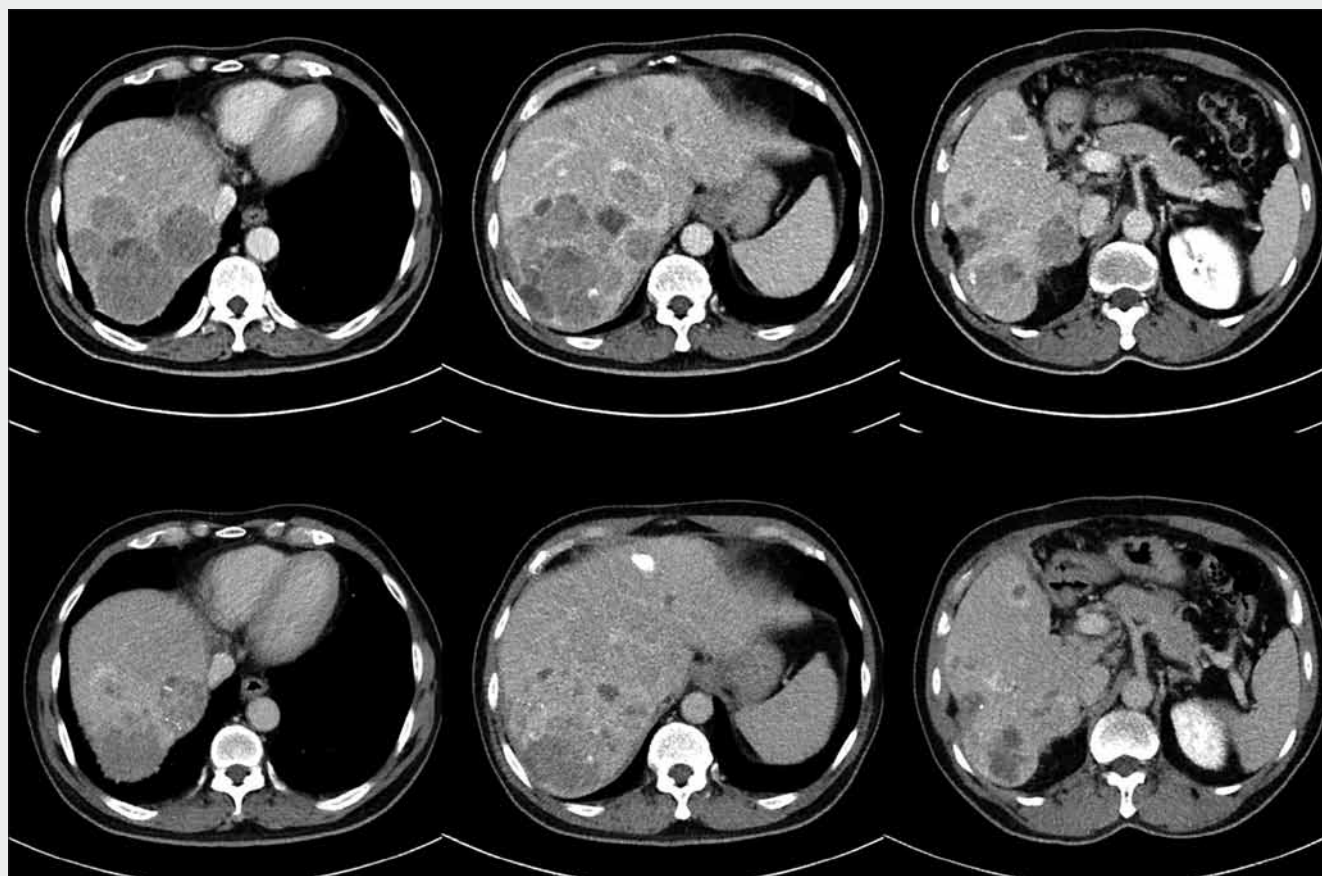
Všichni nemocní byli klinicky sledováni po dobu dalších 2–3 dnů hospitalizace, v odstupu 14 dnů od TARE bylo provedeno klinické vyšetření a laboratorní náběry krevního obrazu a základního biochemického vyšetření jaterních funkcí. V odstupu 6 týdnů byla provedena kontrola účinku TARE pomocí vícefázového CT s intravenózní aplikací jódové kontrastní látky. Následná kontrola byla provedena po 3 (tři nemocní), 6 měsících (dva nemocní) s klinickým laboratorním a CT vyšetřením. U třech nemocných byla provedena zatím pouze kontrola po 2 měsících od TARE.

VÝSLEDKY

Kompletní vývoj onemocnění u nemocných po TARE shrnuje tabulka 2.

Bezprostřední účinky a komplikace

U všech nemocných byl výkon dobře tolerován, nebyl zaznamenán komplikace vyžadující změnu medikamentózní terapie ani cílenou léčbu. U dvou nemocných byla zaznamenána nevolnost, kdy u obou nemocných byla provedena bezprostředně před vlastní procedurou protektivní embolizace a. cystica. U jedné nemocné přetrvávala bolest v podžebří, které se však vyskytovaly i před TARE a byly ovlivňovány



▲ Obr. 3C

analgetickou terapií, která post proceduram nebyla změněna.

Výsledky po 6 týdnech

U nemocných nebylo změněno stadium WHO performance status ve smyslu zhoršení, u dvou nemocných bylo zaznamenáno zlepšení z WHO 1 na WHO 0 a jednou dokonce z WHO 3/4 na WHO 0. Nebylo zaznamenáno zhoršení jaterních funkcí ve smyslu zvýšení hladiny bilirubinu, AST nebo ALT ani nedošlo k poklesu hladiny celkové bílkoviny.

Při hodnocení lokálního účinku bylo dosaženo radioterapeutického účinku v jaterních ložiscích u všech nemocných, ani u jediného nebylo docíleno kompletního účinku v játrech dle RECIST, ani u jediného nemocného nedošlo v játrech ke zhoršení nálezu dle RECIST. U dvou nemocných došlo k progresi známého mimojaterního postižení, u jednoho nemocného byla objevena lokální recidiva v pánvi.

Střednědobé výsledky

U třech nemocných bylo možné hodnotit účinky po 3 měsících. Jedna nemocná podstoupila radikální resekci jater, u nemocných s progresí mimojaterního postižení byla podána další série chemoterapie ve 3. linii schématu, kdy nedošlo ani u jednoho z daných nemocných ke změně stadia WHO. U dvou nemocných bylo možné hodnotit účinek terapie po 6 měsících – nemocná po kurativním chirurgickém výkonu je

klinicky bez potíží, bez známek aktivního nádorového postižení na CT. U nemocného po podání chemoterapie došlo ke zmenšení mimojaterního postižení, v játrech se *de novo* objevuje jedno drobné ložisko metastázy.

Nálezy CT po TARE

U nemocných jsme hodnotili účinky terapie v portální až pozdní portální fázi nástřiku pomocí MDCT technikou dvojí energie záření, a to včetně nemocných s HCC; u nemocných s HCC byla k hodnocení použita i arteriální fáze zobrazení. U všech nemocných byla po 6 týdnech prokazatelně snížená denzita v ložiscích, některá ložiska byla zmenšena. U dvou nemocných s objemnými ložisky metastáz CRC byla dosud patrná tkáň, která se sytila kontrastní látkou, u jednoho z nemocných s HCC bylo patrné, že u některých ložisek přetrvává zvýšená vaskularizace.

DISKUSE

Účinek brachyterapie mikročásticemi s ^{90}Y

^{90}Y je radionuklid, který z důvodu přebytku neutronů v jádře prodělává radioaktivní přeměnu s rozpadem beta minus s poločasem 64,1 hodiny a dává vzniku vysokoenergetickému elektronu, antineutrinu a stabilnímu radionuklidu 90-zir-

koniu. Produkt beta minus rozpadu – elektron má energii 0,9367 MeV. Maximální dolet elektronu je sice v destilované vodě 11 mm, ale maximum energie je předáno okolí ve vzdálenosti 5,3 mm ve vodním prostředí (9). Pro jaterní intraarteriální aplikaci jsou v současnosti používány dva druhy nosiče ^{90}Y – pryskyřičné a skleněné mikročástice. Mikročástice skleněné, se kterými máme vlastní zkušenosti, obsahují uvnitř skla ^{90}Y , jejich velikost je 20–30 mikrometrů, na jeden miligram je v dávce obsaženo 22–73 tisíc mikrosfér. Velikost mikrosfér umožňuje jejich zachycení v kapilárním řečišti jaterní nebo nádorové tkáně, a to bez embolizačního účinku, jelikož jsou mikročástice zachyceny až na úrovni mikrocirkulace (de facto jde o mikroembolizaci bez hemodynamického efektu). Naopak velikost, která minimálně třikrát převyšuje velikost erytrocytu, dovoluje jejich efektivní zachycení kapilární sítí. Distribuce mikročástic je v jaterní tkáni závislá na lokální úrovni perfuze (1, 2, 12, 13), a závisí tedy na redistribuci krve ve tkáních následkem přítomnosti hypervaskularizované tkáně. Jelikož ve tkáni jak HCC, tak metastáz CRC (14) je přítomna výrazná neoangiogeneze a je urychlen průtok krve, je úměrně redistribuci akumulována látka v nádorové tkáni.

Pro plánování intraarteriální terapie ^{90}Y má mimořádný význam poznání fyziologie krevního zásobení jater u jednoho každého nemocného tak, aby bylo možné jednak vyloučit možnost nežádoucí depozice zářiče do trávící trubice (7) nebo přítomnost významného hepatopulmonálního zkratu. Na základě kalkulace hepatopulmonálního zkratu je nutné vypočítat cílovou dávku pro plicní tkáň při dané aplikované terapeutické aktivitě pro játra tak, aby nebylo dosaženo kritické dávky u radiosenzitivní plicní tkáně (8). K simulaci léčebné aplikace ^{90}Y jsme použili ve všech případech MAA, který svojí povahou simuluje skleněné částice s ^{90}Y . $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA má efektivní poločas rozpadu přibližně 4 hodiny, avšak zobrazení je nutné pomocí SPECT/CT provést do 60 minut od aplikace. Velikost částic makroagregátu lidského albuminu je v 90 % mezi 10 a 90 mikrometry, takže je možné jimi simulovat mikrokapilární blokádu, která by měla nastat po aplikaci mikrosfér. Distribuce MAA pak dovolí ukázat mimojaterní depozici anebo zvýšený zkrat do plic. Zvýšený zkrat do plic může být vyvolán překotnou neoangiogenezí především v HCC. Oba nálezy patologicky zvýšené akumulace MAA mimo játra musí vést k pečlivé analýze příčiny – je nutné buď korigovat pozici katétru (6), nebo provést další okluzi možných extrahepatických tepenných kmenů (5), nebo se pokusit o redukci zkratu podáním anti-VEGF léků, jako je sorafenib (17, 18). Sami jsme pouze v jednom z případů museli zvolit distálnější pozici katétru pro aplikaci, abychom se vyvarovali aplikaci mikročástic do uzliny v porta hepatis.

Preventivní embolizace a další výkony na tepenném řečišti před vlastní TARE

Příprava preventivní embolizací prochází v indikacích v poslední době vývojem směrem k individualizaci přístupů. Zatímco v minulosti byla vždy prováděna embolizace gastroduodenální tepny a případných extrahepatických větví tepen zásobujících játra (zejména pravé gastrické tepny), v současnosti v případě bezpečného distálního umístění není nutná (6). K předcházení radiační cholecystitidy se nám osvědčila preventivní okluze cystické tepny těsně před aplikací mikročástic pomocí želatinové pěny. Použití želatinové pěny umož-

ní rekanalizaci povodí v řádu několika dnů až týdnů. V případě postižení jaterní tkáně v teritoriu tepen, do nichž nebude aplikována radioaktivní látka, jsme s úspěchem použili chemoembolizaci, a to bez dalších přidružených komplikací. V literatuře podobné výkony v přípravné nejsou zmiňovány; naše dva výkony v oblasti levého jaterního laloku se ukázali však jako efektivní.

Logistika

Pro bezproblémové zabezpečené selekce, plánování a provedení TARE je klíčovým momentem logistika, která se opírá v úrovni indikační monitorovací na spolupráci s jaterním chirurgem a klinickým onkologem. Vlastní indikace výkonu je provedena v případě jednohlasného konsenzu týmu, který se skládá z odborníka v intervenční radiologii, odborníka v diagnostickém zobrazení, jaterního chirurga a klinického onkologa. Dalšími členy týmu je odborník v nukleární medicíně, radioterapeut a radiologický fyzik. Na úrovni vlastního přípravného procesu a provedení TARE samotné je důležitá souhra týmu na úrovni zobrazovacích metod. Jak přípravná fáze, tak fáze kontroly distribuce vyžaduje přesnou souhru pracovních týmů na katetrizačním sále a na pracovišti SPECT/CT, při aplikaci mikročástic a následné monitoraci radiačního stavu je bezpodmínečnou nutností přítomnost radiologického fyzika (9).

Ve srovnání s TACE je logistika výkonu složitější, ale vlastní aplikace mikročástic je provedena do většího cévního kmene, dovoluje postihnout i více ložisek z jednoho aplikačního místa nezávisle na jejich velikosti, ale v závislosti na redistribuci krevního toku v játrech.

Možné komplikace

Nejzávažnější komplikací je možnost vyvolání jaterního selhání, proto jsou indikováni nemocní jen bez porušení jaterních funkcí s normální hladinou celkové bílkoviny, bilirubinu, albuminu více než 3 g/dl, u nemocných s HCC s méně než 50% postižením jater a bez ascitu. Radioembolizace nezvyšuje ani bilirubinovou toxicitu u nemocných s invazí HCC do portální žíly.

Protektivní embolizace nebo periferní umístění katétru minimalizuje možnost radiačního vředu gastrointestinálního traktu a minimalizuje možnost vzniku radiační cholecystitidy k téměř nulové incidenci.

Plicní toxicita vyúsťující v plicní postiradiační pneumonitidu je popisována jen velice vzácně, kalkulací hepatopulmonálního zkratu je vypočítána dávka pro plicní tkáň a její zvýšení nad limit není možné tolerovat. Limit pro dávku v jednorázovém ozáření je 30 Gy a při kumulativní dávce jde o 50 Gy.

Vliv na prognózu onemocnění

Postavení TARE v současném spektru léčby jaterních nádorů není dořešeno. První indikací schválenou FDA byla aplikace pro hepatocelulární karcinom. U hepatocelulárního karcinomu dochází ke kontrole onemocnění s vyšším úspěchem – dvoutleté přežití 50% proti 30% u TACE (18). Výhodou je možnost nasazení léčby i u nemocných se selháním nebo intolerancí biologické terapie anti-VEGF léky, jako je sorafenib.

Výhoda proti TACE je možnost použití TARE i u nemocných s invazí nádoru do portálního žilního systému, bez zvýšení rizika toxicity. Podmínkou je relativně dobrý klinický stav nemocných bez přítomnosti ascitu (15–20). Sami jsme zatím neměli zkušenost s takovou indikací. Ale u obou nemocných nebyla tolerována léčba sorafenibem, po aplikaci TARE došlo k významné cytoredukci.

U nemocných s CRC je nejvýznamnější indikací neresekabilní jaterní postižení jater s dominantně jaterním onemocněním, kontraindikací nejsou tedy uzlinové nebo plicní metastázy limitovaného rozsahu. U nich sice po TARE dochází k postupné progresi, ale vzhledem k možnosti další neoadjuvance lze mimojaterní postižení ovlivnit, neboť selhání chemoterapie ve druhé nebo třetí linii léčby je především v tom, že je nedostatečný účinek na jaterní postižení (12–14). Jaterní postižení také nejvíce limituje přežití nemocných. Naše zkušenosti ukazují podobný efekt v játrech, jak bylo popisováno v několika publikacích – dobrá lokální kontrola, pokud byla dobrá akumulace v ložisku při simulaci MAA. Pokud nebyla akumulace dostatečná, byl účinek TARE nižší.

Ve srovnání s TACE nedochází u TARE k toxickému účinku na jaterní tkáň, radiační účinky jsou na vlastní parenchym poměrně malé, neboť záření má velmi krátký dolet a zářič je distribuován krevním tokem přímo do jaterního nádoru. Výhodou TACE je i dlouhodobý účinek na jaterní tkáň a účinek v okolní tkáni s radiem kolem 5 mm, tedy i s relativně velkým lemem v periférii nádorové tkáně, ve které chemoterapeutikum, kdy technika TACE s embolizačním účinkem překapilárně nemá dostatečný efekt.

Ve srovnání s pryskyřičnými mikročásticemi mají skleněné mikrosféry menší průměr, proto jsou zaneseny dále do perifernějšího řečiště, jsou navíc nositeli vyšší koncentrace ^{90}Y a mají větší brachyterapeutický efekt. Naopak částice pryskyřičné kombinují i efekt ischemizující.

Diskutabilní je pozitivní nebo negativní vliv ischemizace u embolizačního efektu terapie. Sama o sobě vede embolizace k nádorové ischemii, avšak hypoxie je jedním z nejdů-

ležitějších faktorů nádorové rezistence na léčbu. Minimální hypoxický efekt skleněných mikrosfér je tedy zmiňován jako podpůrný faktor vzniku oxidačního stresu u buněk jaterního nádoru.

Nejvýznamnějším poznatkem vyplývajícím z našich zkušeností je možnost překlenutí doby nutné pro regeneraci hypertrofii jaterního parenchymu. U jedné nemocné bylo po aplikaci TARE do pravého jaterního laloku docíleno jednak terapeutického efektu s parciální odezvou, ale byla zaznamenána reflexní výrazná hypertrofie v levém jaterním laloku, a to do té míry, kdy bylo možné provést kurativní resekci. Výsledek odpovídá v literatuře popsaného účinku tzv. radiační lobektomie. Účinnost terapie u metastáz CRC je v současnosti testována randomizovanou studií na úrovni druhé linie onkologické terapie u neresekabilního postižení.

Nejvýznamnějším problémem je úhrada terapie. Na našem pracovišti byla aplikace mikročástic TheraSphere® umožněna díky úhradě radioembolizačního materiálu z prostředků institucionální podpory výzkumu FN Plzeň, kdy byla TARE zařazena do komplexního programu výzkumu nových možností terapie jaterních nádorů. Domníváme se, že daná terapie má opodstatnění v indikacích neresekabilního postižení jater HCC nebo metastázami kolorektálního karcinomu, jde sice o nákladnou terapii, avšak srovnatelnou s náklady na terapii biologicky aktivními látkami. Výhoda terapie TARE spočívá i v možnosti dále užívat všechny další metody léčby jaterních nádorů.

ZÁVĚR

Naše vlastní výsledky ukazují na jednoznačnou periprocedurální a střednědobou bezpečnost provedení TARE a současně významný účinek na nádorovou cytoredukci v játrech. Naše výsledky ukazují, že integrace všech zobrazovacích metod včetně intervenční radiologie a hybridních zobrazovacích metod v jediném pracovišti dovoluje efektivní logistiku TARE.

LITERATURA

1. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JF. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(9): S223–224.
2. Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report. *Am J Clin Oncol* 2011; 34(3): 337–341.
3. Riaz A, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Salem R. Yttrium-90 radioembolization in the management of liver malignancies. *Semin Oncol* 2010; 37(2): 94–101.
4. Maleux G, Heye S, Vaninbrouck J, De-roose C. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed radioembolization with ^{90}Y microspheres. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73(4): 489–496.
5. Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, Atassi B, Barrett K, Gowland P, Oman B, Lewandowski RJ, Gates VL, Thurston KG, Wong CY. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(7): 911–935.
6. Hamoui N, Minocha J, Memon K, Sato K, Ryu R, Salem R, Lewandowski RJ. Prophylactic embolization of the gastroduodenal and right gastric arteries is not routinely necessary before radioembolization with glass microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(11): 1743–1750.
7. Knesaurek K, Machac J, Muzinic M, Da-Costa M, Zhang Z, Heiba S. Quantitative comparison of yttrium-90 (^{90}Y)-microspheres and technetium-99m (^{99m}Tc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning ^{90}Y therapy of liver cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2010; 9(3): 253–262.
8. Ahmadzadehfard H, Sabet A, Biermann K, Muckle M, Brockmann H, Kuhl C, Wilhelm K, Biersack HJ, Ezziddin S. The significance of ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for ^{90}Y -microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med* 2010; 51(8): 1206–1212.

9. **Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA, Feng W, Gates VL, Halama J, Kennedy AS, Nag S, Sarfaraz M, Sehgal V, Selwyn R, Stabin MG, Thomadsen BR, Williams LE, Salem R;** American Association of Physicists in Medicine. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys* 2011; 38(8): 4824–4845.
10. **Murthy R, Brown DB, Salem R, Meranze SG, Coldwell DM, Krishnan S, Nunez R, Habbu A, Liu D, Ross W, Cohen AM, Censullo M.** Gastrointestinal complications associated with hepatic arterial Yttrium-90 microsphere therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18(4): 553–561.
11. **Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Ibrahim S, Mulcahy MF, Kulik L, Liu DM, Riaz A, Omary RA, Kennedy AS.** Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(5): 431–438.
12. **Lewandowski RJ, Thurston KG, Goin JE, Wong CY, Gates VL, Van Buskirk M, Geschwind JF, Salem R.** 90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135–150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(12): 1641–1651.
13. **Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, Nemcek AA Jr, Barakat O, Benson A 3rd, Mandal R, Talamonti M, Wong CY, Miller FH, Newman SB, Shaw JM, Thurston KG, Omary RA, Salem R.** Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres—safety, efficacy, and survival. *Radiology* 2008; 247(2): 507–515.
14. **Benson AB 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, Rilling W, Siskin G, Wiseman G, Cunningham J, Houghton B, Ross M, Memon K, Andrews J, Fleming CJ, Herman J, Nimeiri H, Lewandowski RJ, Salem R.** Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013; 49(15): 3122–3130.
15. **Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, Sergie Z, Wong CY, Thurston KG.** Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(12): 1627–1639.
16. **Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, Baker T, Abecassis MM, Atassi R, Riaz A, Cella D, Burns JL, Ganger D, Benson AB 3rd, Mulcahy MF, Kulik L, Lewandowski R.** Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(10): 1358–1365.e1.
17. **Salem R, Mazzaferro V, Sangro B.** Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology* 2013; 58(6): 2188–2197.
18. **Salem R, Miller FH, Yaghamai V, Lewandowski RJ.** Response assessment methodologies in hepatocellular carcinoma: complexities in the era of local and systemic treatments. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1260–1262.
19. **Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Benson AB, Ganger D, Riaz A, Gupta R, Vouche M, Gates VL, Miller FH, Omary RA, Salem R.** Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *J Hepatol* 2013; 58(1): 73–80.
20. **Sangro B, Salem R, Kennedy A, Coldwell D, Wasan H.** Radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review of the evidence and treatment recommendations. *Am J Clin Oncol* 2011; 34(4): 422–431.