

MOŽNOSTI INTERVENČNEJ RÁDIOLÓGIE V LIEČBE PACIENTOV S HEPATOCELULÁRNYM KARCINÓMOM

Andrej Klepanec

Marek Rác

Marián Streško

MUDr. Andrej Klepanec, PhD., MPH, EBIR¹

MUDr. Marek Rác²

MUDr. Marián Streško, PhD.³

*Rádiologická klinika FN Trnava, Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej
rehabilitácie, UCM v Trnave¹*

Interná klinika FN Nitra²

Onkologická klinika FN Trnava³

Abstrakt:

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je najčastejším nádorom pečene. Medzi liečebné možnosti u pacientov s HCC patria transplantácia pečene, chirurgická resekcia, lokoregionálne metódy intervenčnej rádiológie a medikamentózna liečba. Vzhľadom na to, že menej ako 40% pacientov s HCC je vhodných na transplantáciu alebo chirurgickú liečbu, intervenčná rádiológia pomocou miniinvazívnych lokoregionálnych metód má v manažmente pacientov s HCC dôležité postavenie. Metódy intervenčnej rádiológie môžeme rozdeliť na perkutánne ablačné metódy a embolizačné metódy. Cieľom tohto článku je poskytnúť prehľad o jednotlivých možnostiach intervenčnej rádiológie v manažmente pacientov s HCC.

Úvod

Hepatocelulárny karcinóm je 5. najčastejším nádorom na svete a 3. najčastejšou príčinou úmrtia na nádorové ochorenia. V manažmente pacienta s HCC hrá pri plánovaní liečby kľúčovú úlohu klasifikácia štádia ochorenia pacienta podľa rôznych klasifikačných systémov. V súčasnosti sa najviac využíva tzv. BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) klasifikácia (1). Rádiológia zohráva kľúčovú úlohu v diagnostickom algoritme ako aj v terapii pacientov s HCC. V diagnostickom procese hrajú dôležitú úlohu zobrazovacie modalitty ako ultrazvuk, ultrazvukové vyšetrenie s kontrastnou látkou (tzv. contrast enhanced ultrasound – CEUS), magnetická rezonancia a počítačová tomografia (CT) (Obr. 1.). V liečbe pacientov s HCC sa podľa zaradenia do BCLC klasifikácie uplatňujú viaceré metódy, medzi ktoré zaraďujeme transplantáciu pečene, chirurgickú liečbu, medikamentóznú liečbu a metódy intervenčnej rádiológie. Možnosti intervenčnej rádiológie v liečbe pacientov s HCC môžeme rozdeliť na perkutánne ablačné metódy a embolizačné metódy. Perkutánne ablačné metódy v liečbe pacientov s HCC môžeme rozdeliť na metódy pracujúce na princípe chemickej ablácie ako perkutánna etanolová injekcia (PEI) a perkutánna aplikácia kyseliny octovej; metódy pracujúce na princípe aplikácie energie ako rádiofrekvenčná ablácia (RFA), mikrovlnná ablácia (MVA), laserová ablácia a ireverzibilná elektroporácia (IRE); a metódu pracujúcu na princípe aplikácie chladu, ktorej predstaviteľom je kryoablácia. Medzi embolizačné metódy sa zaraďujú transarteriálna embolizácia, transarteriálna chemoembolizácia a rádioembolizácia.

Perkutánne ablačné metódy

Perkutánne ablačné metódy boli zavedené do liečby HCC v 80-tych rokoch a v súčasnosti predstavujú prvolíniovú metódu liečby u pacientov s včasným štádiom HCC nevhodným na chirurgickú liečbu (2). Hlavným cieľom ablačných metód v liečbe pacientov s HCC je kompletná deštrukcia nádorového ložiska pomocou zabitia nádorových buniek mininvazívnym spôsobom bez poškodenia okolitých životne dôležitých štruktúr. Jednotlivé systémy na abláciu sa zavádzajú cielene do nádorového ložiska pod kontrolou najčastejšie počítačovej tomografie (CT) alebo ultrazvuku.

Perkutánna etanolová injekcia (PEI) patrí medzi chemické ablačné metódy v liečbe HCC. PEI sa realizuje pomocou aplikácie 95-100% (absolútneho) alkoholu, ktorý sa perkutánne aplikuje do tumoru pomocou 21-22G ihly. Podaný etanol spôsobuje cytoplazmatickú dehydratáciu, denaturáciu bunkových proteínov a mikrovaskulárnu trombózu

v mikrocirkulácii tumoru ako následok nekrózy endoteliálnych buniek a agregácie doštičiek s následnou ischémiou nádorového tkaniva. Medzi nežiaduce vedľajšie účinky PEI sa zaraďujú bolestivosť, horúčka, intoxikácia alkoholom a elevácia transamináz. V liečbe HCC veľkosti do 3cm sa PEI ukázala byť dobre tolerovanou liečebnou modalitou s kompletnou odpoveďou na liečbu u 80% prípadov (3).

Perkutánná aplikácia kyseliny octovej predstavuje alternatívu chemickej ablácie u pacientov s HCC namiesto PEI. Kyselina octová má veľkú schopnosť prenikať do buniek, pričom rozpúšťa lipidy a dochádza k extrakcii kolagénu zo sept vnútri nádoru a z kapsuly, čo predstavuje výhodu v porovnaní s etanolom, ktorý nie je schopný prechádzať do sept. V systematickom prehľade o použití PEI a perkutánnej aplikácii kyseliny octovej nebol nájdený významný rozdiel v účinnosti, resp. vo vedľajších účinkoch liečby u pacientov s včasným štádiom HCC (4).

Rádiofrekvenčná ablácia (RFA) je najviac používanou a najdostupnejšou metódou ablácie v liečbe pacientov s HCC (Obr. 2). RFA využíva elektrickú kondukciu cez tkanivo, pričom pracuje na princípe Joulovho efektu. Teplo pri RFA je produkované rýchlym pohybom priľahlých buniek a spôsobuje nekrozu nádoru. Pri RFA sa vytvorí kompletný elektrický okruh cez telo pacienta a cieľom je dosiahnutie a udržanie teplôt v celom nádorovom ložisku v rozmedzí od 60 do 100°C. Pri tejto teplote dochádza ku koagulácii bielkovín s ireverzibilným poškodením kľúčových mitochondriálnych enzýmov a jadrových komplexov. Hlavnú limitáciu RFA predstavuje jej náchylnosť na ochladzovanie krvným tokom v blízkosti uložených veľkých ciev, tzv. „heat-sink“ efekt (5). Pokiaľ je HCC alebo iný nádor lokalizovaný v blízkosti veľkej cievy (predovšetkým dolnej dutej žily a hepatálnych vén), nádor je neustále ochladzovaný kontinuálnym prietokom krvi telesnej teploty, čo vedie k tomu, že maximálne dosiahnuteľné teploty pri RFA nie sú také vysoké a nie je možné dosiahnuť teplotu potrebnú pre cytotoxické poškodenie, čo môže viesť k nedostatočnej ablácii nádoru v blízkosti veľkých ciev. Medzi možné komplikácie RFA sa zaraďujú napr. krvácanie, vytvorenie abscesu, pleurálneho výpotku, peritonitída, vznik bilómu, popálenie kože, rozsev tumoru, subkapsulárny hematóm a termálne poškodenie okolitých orgánov. U pacientov s HCC menším ako 3cm a veľkosti 3-5cm, kompletná ablácia bola dosiahnutá u viac ako 80% v jednom sedení a viac ako 90% v dvoch sedeniach s 5-ročným prežívaním 40 do 58% (6,7).

Mikrovlnná ablácia (MVA) využíva elektromagnetické pole o veľkosti 950MHz alebo 2450 MHz. Princípom pri tvorbe tepla pri MVA je rýchly trecí pohyb molekúl vody vo vysokofrekvenčnom elektromagnetickom poli. MVA má v porovnaní s RFA menšiu náchylnosť na heat-sink efekt z okolitých ciev a nevyžaduje použitie uzemňovacích vankúšikov. Viaceré štúdie sledovali bezpečnosť, efektívnosť a mieru prežívania pri liečbe HCC pomocou MVA. V randomizovanej kontrolovanej štúdii porovnávajúcej MVA a RFA u 72 pacientov s HCC, Shibata a spol. zistili, že kompletný liečebný efekt u RFA bol 96% a u MVA 89%. Miera komplikácií bola tiež podobná v oboch skupinách (8).

Laserová ablácia je modalita založená na hypertermii, ktorá spôsobuje deštrukciu tkaniva pomocou tepelnej energie premenenej z absorbovaného žiarenia. Laser môže byť aplikovaný do tumoru buď pomocou jedného alebo viacerých optických vlákien pomocou 21G ihliel. Laserová ablácia sa využíva predovšetkým v liečbe pečenných metastáz a klinických dát z liečby pacientov s HCC je málo. Pri porovnaní laserovej ablácie a RFA u 30 pacientov s HCC menším ako 4cm u pacientov s cirhózou s 12 mesačnou kontrolou nebol významný rozdiel v kompletnej odpovedi, s laserom 87% a pri RFA 93%, zistená bola významne vyššia rekurencia u HCC väčších ako 2 cm a liečených pomocou laserovej ablácie (9).

Kryoablácia patrí medzi ďalšiu ablačnú metódu v liečbe pacientov s HCC. Kryoablácia je založená na rýchlom ochladení kryosondy. Bunková smrť je zapríčinená priamou formáciou ľadu, čo vedie k poškodeniu plazmatických a cytoplazmatických organelových membrán. Medzi lokálne komplikácie sa zaraďujú krvácanie, chladové poškodenie okolitých orgánov, poškodenie žlčových ciest a poškodenie parenchýmu pečene. Chen a spol. publikovali svoje skúsenosti pomocou použitia ultrazvukom navigovanej perkutánnej kryoablácie u 40 pacientov so 76 nerezekovateľnými HCC a u 26 pacientov so 76 rekurentnými HCC po parciálnej hepatektómii. Stredná veľkosť tumoru bola 2,8cm a boli ablované tumory až do veľkosti 7cm. 1-ročné a 3-ročné prežívanie u pacientov s nerezekabilným HCC bolo 81,4% a 60,3% u pacientov s rekurentným HCC 70,2% a 28,8% (10). Celkovo má kryoablácia u pacientov s HCC pomerne nízke využitie.

Ireverzibilná elektroporácia (IRE) predstavuje najnovšiu ablačnú modalitu v liečbe HCC. IRE je netermálna ablačná liečebná metóda, pri ktorej sú krátke pulzy vysokovoltážnej elektrickej energie aplikované do cieľového tkaniva pomocou elektród. IRE pracuje na princípe zmeny membránového potenciálu pomocou aplikácie viacerých priamych krátkych

pulzov, čo vedie k porušeniu lipidovej dvojvrstvy a dôjde k otvoreniu pórov v bunkovej membráne. IRE vedie k bunkovej smrti vzhľadom k tomu, že bunka už naďalej nemôže kontrolovať svoje vnútorné prostredie (11). Najväčšou nevýhodou IRE je potreba celkovej anestézie a paralýzy.

Embolizačné metódy

Embolizačné metódy pracujú na princípe selektívneho uzavretia cievneho zásobenia HCC, nakoľko typický HCC je výrazne vaskularizovaný a zásobený z arteriálneho systému. Pri embolizácii je cieľom pomocou aplikácie rôznych embolizačných látok navodenie nekrózy a odumretia tumoru. Embolizačné liečebné metódy sa vykonávajú na angiografickom sále pod skiaskopickou kontrolou.

Transarteriálna embolizácia (TAE) využíva selektívne podanie rôznych embolizačných látok cielene do drobných artérií, ktoré zásobujú HCC. Ako embolizačná látka sa môže použiť napríklad lipiodol alebo malé mikročastice, tzv. mikrosféry. Lipiodol sa vychytáva v nádorových bunkách tumoru, spôsobuje uzáver kapilár, smrť buniek a je rádiokontrastný. Embolizačné látky sa dostávajú cielene do pečene do ložiska HCC transarteriálne najčastejšie z transfemorálneho prístupu po selektívnom sondovaní hepatálnej artérie pomocou katétrov s vodičmi, resp. mikrokatétrov s mikrovodičmi s následnou aplikáciou embolizačných látok.

Transarteriálna chemoembolizácia (TACE) kombinuje transarteriálnu embolizáciu s podaním chemoterapeutika. TACE je hlavnou liečebnou metódou u pacientov v intermediárnom štádiu s neresekabilným HCC podľa BCLC klasifikácie (1). Pri TACE sa podáva embolizačná látka zmiešaná s chemoterapeutikom a tým sa kombinuje efekt uzavretia drobných ciev tumoru s lokálnym podaním chemoterapeutika. Chemoterapeutikum môže byť naviazané na lipiodol, v danom prípade hovoríme o konvenčnej TACE alebo na mikročastice, ktoré uvoľňujú liečivá – tzv. drug-eluting beads (DEB), v tomto prípade hovoríme o tzv. DEB-TACE (Obr. 3). Cieľom DEB-TACE je zabezpečiť cielečné postupné lokálne uvoľňovanie liečiva do nádoru so znížením celkovej expozície ľudského tela chemoterapii. V súčasnosti máme na trhu dostupné viaceré mikročastice, na ktoré je možné naviazať chemoterapeutikum. Patria medzi ne napríklad HepaSphere™ (Merit Medical) alebo DC Bead® (Biocompatibles).

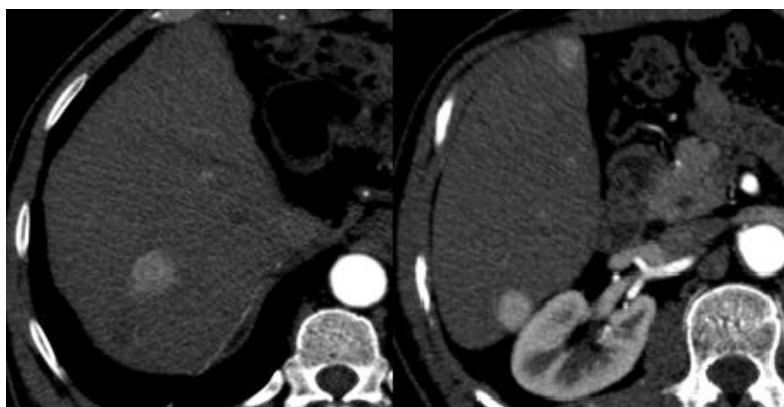
Rádioembolizácia je metóda, pri ktorej ide o kombináciu embolizácie a podania rádioterapie. Ako rádiofarmakum sa najčastejšie využíva ^{90}Y . Pri rádioembolizácii je ^{90}Y naviazané na mikrosféry a tieto naviazané častice sa podávajú superselektívne do hepatickej artérie. Rádioembolizácia sa vo svete využíva u pacientov s HCC s trombózou portálnej vény. Vzhľadom na možnú rádiotoxicitu podaných rádioaktívnych mikrosfér napríklad na pľúca, žlčník, žalúdok alebo tenké črevo je potrebné pred samotnou rádioembolizáciou vykonať štúdie na stanovenie percenta shuntingu do pľúc a angiografické štúdie s prípadnou embolizáciou vetiev do gastrointestinálneho traktu.

Záver

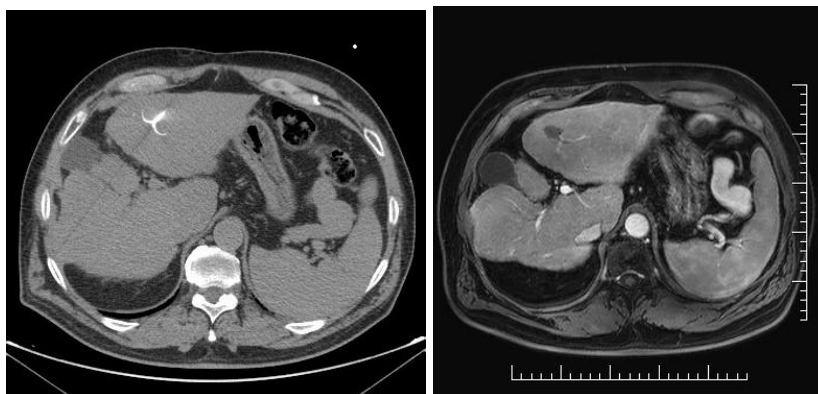
Rádiológia hrá nezastupiteľnú úlohu v manažmente pacientov s HCC od diagnostického procesu až po samotnú liečbu. Hlavným cieľom metód intervenčnej rádiológie je predĺženie celkového prežívania pacientov. Vo včasných štádiách HCC je najpoužívanejšou metódou RFA, ktorá sa zaraďuje medzi kuratívne liečebné metódy. U pacientov v intermediárnom štádiu HCC je indikovaná TACE. Nevyhnutné je zdôrazniť, že manažment pacientov s HCC je komplexný a potrebná je multidisciplinárna spolupráca odborníkov z viacerých oblastí – hepatológie, hepatálnej chirurgie, onkológie, rádiológie a intervenčnej rádiológie.

Obrázky

Obr. 1. Typický obraz hypervaskularizovaných ložisiek hepatocelulárneho karcinómu na počítačovej tomografii (CT) s včasným vysycovaním v arteriálnej fáze.



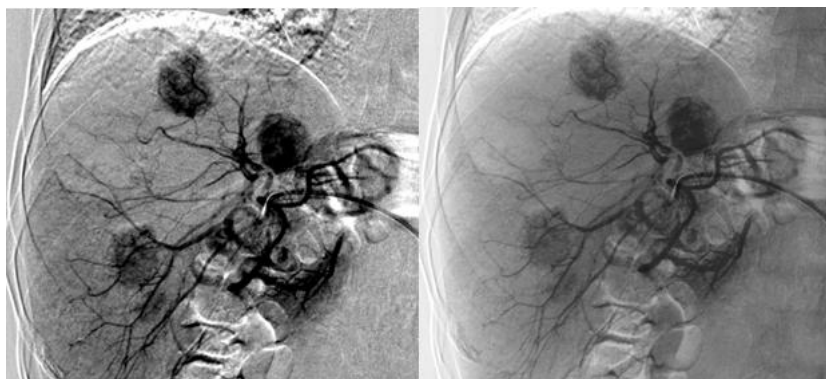
Obr. 2. Rádiofrekvenčná ablácia u pacienta s HCC pod CT kontrolou (A) a kontrolné MR s nekrózou po ablácii (B).



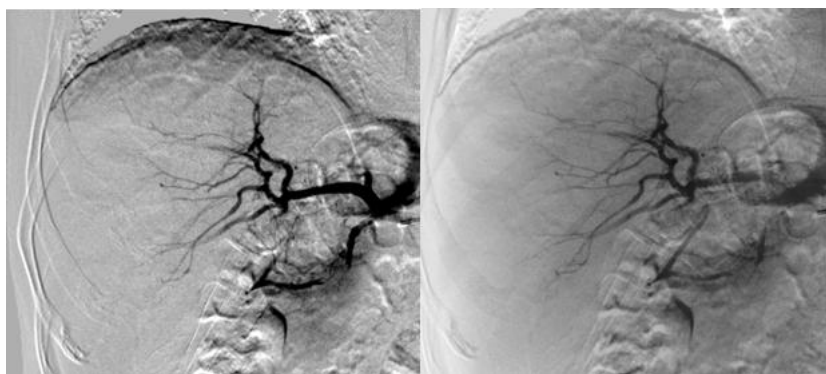
A

B

Obr. 3. Digitálna subtrakčná angiografia u pacienta s multinodulárnym HCC pred transarteriálnou chemoembolizáciou (A) a po transarteriálnej chemoembolizácii (B).



A



B

Literatúra

1. SALEM, R. – LEWANDOWSKI, R.J. – MULCAHY, M.F., et al. 2010. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
2. [European Association For The Study Of The Liver¹](#); [European Organisation For Research And Treatment Of Cancer](#). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56(4):908-43.
3. VILANA, R. – BRUIX, J. – BRU, C. – AYUSO, C. – SOLE, M. - RODES, J. 1992. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-357.
4. SCHOPPMAYER, K. – WEIS, S. – MÖSSNER, J. – FLEIG, W. E. 2009. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 8(3): CD006745.
5. GOLDBERG, S.N. – HAHN, P.F. - TANABE, K.K. , et al. 1998. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101–111.
6. LENCIONI, R. – CIONI, D. - CROCETTI, L. et al. 2005. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234(3):961–967.
7. TATEISHI, R. - SHIINA, S. – TERATANI, T. et al. 2005. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6):1201–1209.
8. SHIBATA, T. – IIMURO, Y. – YAMAMOTO, Y. et al. 2002. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223(2):331–337.
9. ORLACCHIO, A. - BOLACCHI, F. - CHEGAI, F. et al. 2014. Comparative evaluation of percutaneous laser and radiofrequency ablation in patients with HCC smaller than 4 cm. *Radiol Med* (Torino) 2014; 119(5):298-308.
10. CHEN, H.W. – LAI, E.C. - ZHEN, Z.J. - CUI, W.Z. - LIAO, S. – LAU, W.Y. 2011. Ultrasound-guided percutaneous cryotherapy of hepatocellular carcinoma. *Int J Surg* 2011; 9:188–191.
11. LENCIONI, R. 2010. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52:762–773.

Kontaktné údaje

MUDr. Andrej Klepanec, PhD., MPH, EBIR

Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,

Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie

Rázusova 14

921 01 Piešťany

Recenzované / Reviewed: 09.02.2016

Prijaté do tlače / Accepted for publication: 11.04.2016