

Transarteriální chemoembolizace jako paliativní řešení primárních a sekundárních nádorů jater – soubor FN Plzeň 2013–2017

Jakub Fichtl¹, Vladislav Třeška¹, Tomáš Skalický¹, Václav Liška¹, Josef Vodička¹, Petr Duras²,
Jakub Šebek¹, Kristýna Procházková¹

¹Chirurgická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

Úvod: Primární nádory jater, tj. především hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom, mají v České republice stále se zvyšující incidenci. Zejména výskyt hepatocelulárního karcinomu (HCC) se neustále zvyšuje a nyní činí cca 8–10 případů na 100 tisíc obyvatel. Celosvětově pak představuje 4. nejčastější maligní onemocnění. Incidence cholangiocelulárního karcinomu je oproti HCC desetnina. Ze sekundárních nádorů jater se nejčastěji vyskytují metastázy kolorektálního karcinomu, které jsou pro jaterního chirurga také nejčastější operační diagnózou (cca 80 % procent pacientů). Primární metodou léčby těchto nádorů je radikální chirurgická resekce, pokud však z nějakého důvodu není možná, je jedním z možných paliativních řešení transarteriální chemoembolizace (TACE). Principem této metody je cílená embolizace patologických ložisek pomocí směsi obsahující též lokálně působící chemoterapeutikum.

Metodika: Retrospektivně byl zhodnocen soubor nemocných hospitalizovaných na pracovišti autorů, kterým byla ve spolupráci s intervenčními radiology provedena TACE v období mezi 1. 1. 2013 a 31. 12. 2017. Kromě standardních demografických ukazatelů byly hodnoceny zejména délka přežití nemocných po zákroku, frekvence komplikací a délka hospitalizace.

Výsledky: U 149 pacientů bylo provedeno celkem 233 výkonů. Průměrný věk nemocných byl 66,6 roku (35–85). Častěji byl zákrok proveden u mužů než u žen (téměř v poměru 2 : 1). Nejčastější diagnózou, pro kterou byla TACE provedena, byl hepatocelulární karcinom (119 případů), následovaný metastázami kolorektálního karcinomu (74 případů). Průměrná délka hospitalizace nemocných byla 5 dnů. Průměrné celkové přežití pacientů po zákroku bylo 21,9 měsíce. Komplikace se vyskytly u 31 % nemocných, nejčastěji se jednalo o různý stupeň postembolizačního syndromu, přičemž tyto komplikace byly v 93 % řešeny plně konzervativně, mortalita v souboru byla 1,34 %.

Závěr: TACE patří mezi zavedené a bezpečné metody paliativního řešení primárních a sekundárních nádorů jater, které by dnes jednoznačně mělo patřit k běžnému spektru zákroků používaných v onkochirurgických centrech zabývajících se jaterní chirurgií. Přes nízké riziko závažných komplikací, se stále jedná o intervenční výkon u onkologicky nemocných pacientů, který při nevhodně zvolené indikaci může mít až fatální důsledky.

Klíčová slova: TACE – transarteriální chemoembolizace, primární a sekundární nádory.

Transarterial chemoembolization as a palliative treatment for primary and secondary liver cancers: the 2013–2017 cohort of the Pilsen University Hospital

Introduction: The incidence of primary liver cancers, i.e. hepatocellular and cholangiocellular carcinoma in particular, is increasing constantly in the Czech Republic. It is especially the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) which rises steadily, currently accounting for approximately 8–10 cases per 100,000 population. Worldwide, it represents the fourth most common malignant disease. The incidence of cholangiocellular carcinoma is one-tenth of that of HCC. Of the secondary liver cancers, colorectal cancer metastases occur most commonly which are also the most frequent surgical diagnosis (approximately 80% of patients) for a liver surgeon. Radical surgical resection is the primary method of treatment for these tumours; however, if it is not feasible for

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jakub Fichtl, Ph.D., fichtlj@fnplzen.cz

Chirurgická klinika LF UK a FN v Plzni, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(6): 287–290

Článek přijat redakcí: 3. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 4. 9. 2020

a reason, transarterial chemoembolization (TACE) may be one of the possible palliative options. This method consists in targeted embolization of pathological sites using a mixture containing a locally-acting chemotherapeutic agent.

Methods: A retrospective evaluation of a cohort of patients hospitalized at the authors' institution who received TACE in collaboration with interventional radiologists between 01.01.2013 and 31.12.2017. In addition to standard demographic characteristics, the survival rate of patients, rate of complications, and length of hospital stay were also evaluated.

Results: A total of 233 procedures were performed in 149 patients. The patients' mean age was 66.6 years (35–85). The procedure was carried out more frequently in men than in women (nearly in a 2:1 ratio). The most frequent diagnosis for which TACE was performed was hepatocellular carcinoma (119 cases), followed by colorectal cancer metastases (74 cases). The average length of hospital stay was five days. The mean overall survival rate of patients was 21.9 months. Complications occurred in 31% of patients and most typically involved some degree of postembolization syndrome, with 93% of these complications having been managed entirely conservatively; the mortality rate in the cohort was 1.34%.

Conclusion: TACE is a well-established and safe method of palliative treatment for primary and secondary liver cancers which should clearly be part of the common range of procedures used in cancer surgery centres providing liver surgery. Despite having a low risk of serious complications, TACE is still an interventional procedure in cancer patients which, when indicated inappropriately, may even have fatal consequences.

Key words: TACE – transarterial-chemoembolization, therapy of primary and secondary liver tumours.

Úvod

Celková incidence maligních nádorů celosvětově vzrůstá a nejinak je tomu tedy i v případě primárních a sekundárních nádorů jater. Dominantním problémem jaterní chirurgie jsou stále metastázy maligních nádorů do jater, přičemž největší procento pacientů indikovaných k některému z operačních výkonů představují nemocní s metastázami kolorektálního karcinomu. V České republice se každý rok objeví cca 3,5–4 tisíce nemocných s touto diagnózou, ale jen 20–25 % nálezů je možné radikálně řešit (1). Také hepatocelulární karcinom (HCC), který byl v minulosti v České republice jen okrajovou záležitostí, začíná být nyní závažným problémem (přes jeho přesnější diagnostiku), přičemž

stejně jako v případě jaterních metastáz většina není radikálně chirurgicky odstranitelná (2). Proto se stále více hledají paliativní možnosti řešení těchto nepříznivých nálezů. Jednou z těchto metod je i tzv. transarteriální chemoembolizace (TACE), která využívá kombinaci efektu embolizace a lokální chemoterapie.

Metodika

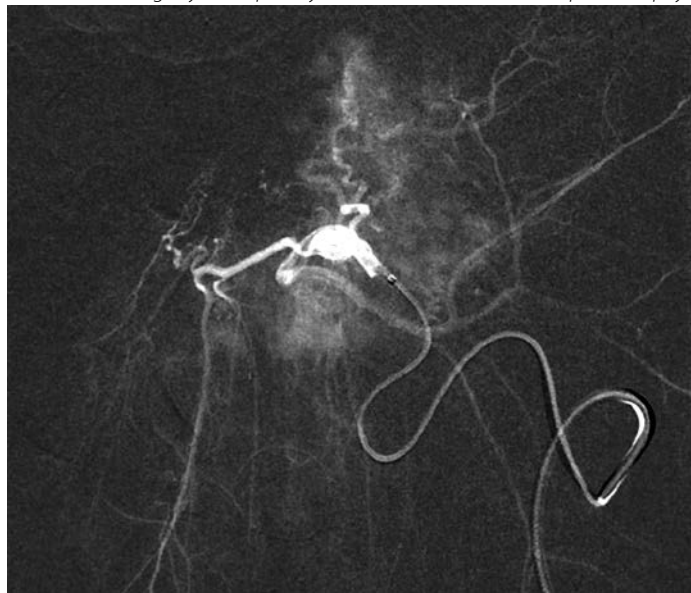
Při TACE intervenční radiolog přístupem femorální tepnou (nejčastěji pravou) prochází speciálním katétre skrz truncus coeliacus superselektivně k nutritivním arteriím nádorového ložiska, do kterých aplikuje embolizační částice, ideálně do oblenění toku krve. U primárních nádorů jater je jako chemoterapeutikum používán

doxorubicin u sekundárních pak irinotekan. Jako nosiče chemoterapeutik se používají tzv. DEB – drug eluting beads.

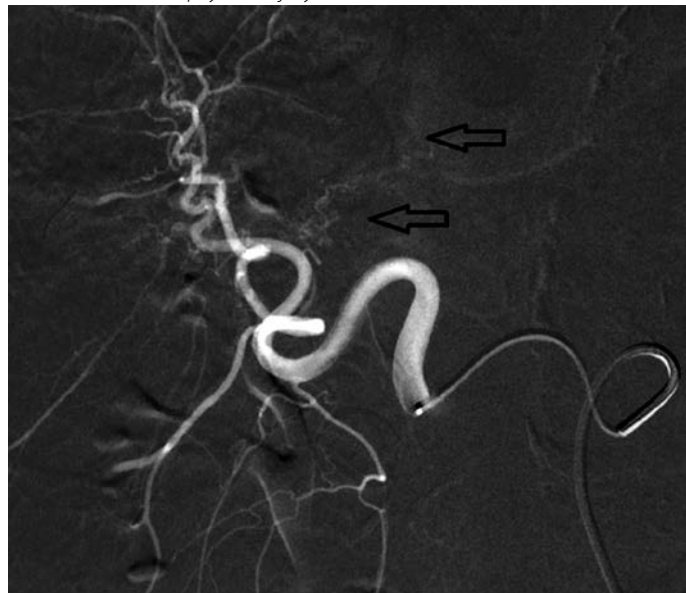
Pacienti jsou k TACE indikováni na základě jednoznačných kritérií (např. inoperabilita, recidiva nádorového procesu postižení jater, velikost a rozsah postižení jater, těžké srůsty v dutině břišní, polymorbidita, vysoký věk, atd.) multioborovým týmem na základě vícefázového vyšetření jater výpočetní tomografií (CT), event. doplněného při nejasnosti ohledně charakteru ložiska, kontrastním ultrasonografickým vyšetřením (CEUS) nebo magnetickou rezonancí (MR).

Po TACE je nemocný sledován v intervalech 2–3 měsíců pomocí vícefázového CT vyšetření či CEUS. Při zmenšení nádoru je u nemocného zno-

Obr. 1. Radiologický obraz před výkonem (katétr zaveden do hepatické tepny)



Obr. 2. Po TACE (šipky ukazují vymizení arteriálního toku v oblasti nádoru)



vu zvažován resekční výkon, při zvětšení ložiska pak provedení další TACE (reTACE). Při průkazu generalizace či rozsevu nádoru do celého jaterního parenchymu pokračuje systémová léčba.

Retrospektivně byl hodnocen soubor 149 nemocných, kterým byla v letech 2013–2017 pro primární či sekundární nádory jater provedena TACE. Častěji byli zastoupeni muži (98 osob) než ženy (51 osob) a to přibližně v poměru 2 : 1. Průměrný věk byl v obou skupinách obdobný, 66,6 roku u mužů (36–85), resp. 66,7 roku u žen (48–83).

Výsledky

Celkem bylo sledovaným nemocným provedeno 233 TACE. Nejčastější diagnózou, pro kterou byl výkon prováděn, byl hepatocelulární karcinom (119 osob – 51 %), dále pak metastázy kolorektálního karcinomu (74 osob – 31,7 %), cholangiocelulární karcinom (27 osob – 11,6 %), a nakonec metastázy karcinoidu do jater (6 osob – 2,6 %). Ostatní diagnózy byly zastoupeny jen v jednotlivých případech.

U většiny pacientů byl proveden jen jeden zákrok (99 osob – 66,4 %), u 30 pacientů byla TACE provedena dvakrát, u 9 nemocných třikrát a u 10 osob více jak třikrát. U jednoho pacienta jsme provedli TACE maximálně 6krát.

Průměrná doba hospitalizace byla 5 dnů. Komplikace jsme zaznamenali u 72 zákroků (30,9 %), většinou se jednalo jen o méně závažné ve smyslu mírného postembolizačního syndromu (bolesti v pravém podžebří, subfebrilie až febrilie, elevace jaterních testů...). Závažnější komplikace byly vzácné a představovaly jen 7 % všech zákroků, kdy se jednalo o nevelké nekrózy jater, absces jater či pneumonii. Nejzávažnější komplikací byla u 2 nemocných rozsáhlá nekróza jater způsobená trombózou portální žíly, která v obou případech skončila úmrtím pacienta. Mortalita v celém souboru činila tedy 1,34 %. Komplikace v místě cévního přístupu nebyly časté, jen u 3 nemocných se vyvinulo nepravé aneurysma, které si vyžádalo další řešení (jen jednou operační).

Po celkem 60 zákrocích nedošlo k lokální recidivě nádoru, tj. 25,7 % TACE bylo kurativních. Celkové přežití po zákroku bylo v souboru 21,9 měsíce. Nejdéle přežívali nemocní s diagnózou hepatocelulárního karcinomu a to průměrně 24 měsíců, méně pak pacienti s metastázami kolorektálního karcinomu do jater a to 19,9 měsíce, a nejméně nemocní s diagnózou cholangiocelulárního karcinomu a to jen 13,5 měsíce.

Diskuze

Pokud mluvíme o prvním použití intervenčních metod pro ovlivnění nádorů jater, pak zcela jistě musíme zmínit klasickou transarteriální embolizaci, posléze její zdokonalení ve smyslu podání chemoterapeutik a dále embolizaci některým z tkáňových lepidel, např. lipiodolem (cTACE). Dnes využíváme při TACE tzv. DEB – drug eluting beads. Jedná se o hydrofilní polymery, které na sebe navážou chemoterapeutika a svou velikostí způsobí embolizaci nutritivní arterie primárních či sekundárních jaterních nádorů. Rychlost uvolňování chemoterapeutika závisí na velikosti částic, u často používané velikosti 100–300 (μm) je poločas uvolňování léku již za 150 h., naopak při DEB větší, např. 700–900 (μm) je již uvolňování velmi pomalé a to 1730 h (3). Tímto pozvolným uvolňováním docílíme zejména lokoregionálního působení na nádor, přičemž sérové hladiny chemoterapeutik jsou velmi nízké. Použití větších částic je spojeno s nepříliš cílenou embolizací a tím větší nekrózou jater. Tedy je velmi důležité, zejména u jater poškozených difúzním procesem (cirhóza apod.), snažit se o co nejselektivnější aplikaci DEB, čímž můžeme minimalizovat následné komplikace zejména u větších nádorů. Naproti tomu nevýhodou velmi malých DEB je možnost jejich zanesení do systémového oběhu kolaterálami vedoucími k nádoru s toxickým působením v jiné tkáni. Je tedy vždy zásadní zkušenost intervenčního radiologa při dobrém výběru velikosti DEB.

Stran použití určitých konkrétních chemoterapeutik se v současné době objevují nové studie a doporučení týkající se použití jiných nežli klasických. Ve své studii Venturini prezentuje lepší celkové přežití u primárního cholangiokarcinomu při použití irinotekanu ve srovnání s u nás používaným doxorubicinem, bohužel však na malém počtu nemocných (4). Jiná rozsáhlejší studie z čínského pracoviště ukazuje na možnost použití nového protokolu tzv. triple drug (5) u nemocných s objemnými, neresekabilními ložisky hepatocelulárního karcinomu (velikosti až 10 cm), kdy jsou používány DEB „nasycené“ kombinací tří chemoterapeutik a to epirubicinem, lobaplatinou a mitomycinem C. Její výsledky ukazují, že tato kombinace vede k významnému zlepšení celkového přežití.

Jak je uvedeno výše, TACE není výkon primární volby, jedná se o paliativní řešení, a tedy není očekáváno vymizení nádoru, přesto v našem souboru vidíme velmi dobré výsledky. Až 25 procent zákroků mělo kurativní efekt (complete response).

U všech diagnóz bylo dosaženo prodloužení celkového přežití pacientů v porovnání s literárními údaji. V porovnání s některými literárními údaji jsme dosáhli kvalitního dlouhodobého přežívání nemocných. Jiné práce ukazují horší výsledky stran možnosti kurativního výsledku. Např. Schicko udává úplnou léčebnou odpověď jen u 2 % nemocných, částečnou pak u 42 % (6). Jiný článek amerických autorů uvádí progression free interval během prvního roku 73 %, během druhého 37 % a medián přežití 19,6 měsíců (7), v porovnání s naším souborem jde o obdobné výsledky.

Při dobré odpovědi na léčbu vedoucí ke zmenšení ložiska – zejména u HCC, je možné brát TACE s DEB jako tzv. „bridging“ k radikální resekci jater (8) a šanci provést kurabilní parenchym šetřící resekci jater.

V případě HCC je další terapeutickou modalitou použití cílené biologické léčby. Jedná se např. o multikinázový inhibitor sorafenib, jehož použití je indikováno a doporučováno u neresekabilních nálezů (9). Na našem pracovišti je jeho podání vyhrazeno pro pokročilé, často již metastazující HCC, kdy již není možná ani jakákoli paliativní chirurgická, resp. radiointervenční metoda. Řada studií ale ukazuje zlepšení přežití nemocných, u nichž je sorafenib podáván ihned po provedení TACE. Choi svým relativně velkým souborem ukazuje, že právě jen kombinace TACE s podáním sorafenibu, má pro nemocné největší přínos v prodloužení celkového přežití, ve srovnání se samotným radiointervenčním zákrokem či systémovou léčbou (10).

Komplikace TACE jsou relativně vzácné, literatura uvádí frekvenci větších komplikací do 5 %, letálních do 1 % (11). Z cévních komplikací se nejčastěji jedná jen o hematom v místě cévního přístupu, pseudoaneurysmata jsou vcelku vzácná, a to i díky tomu, že punkční sety nebývají silné. Velmi vzácnou komplikací je pak poranění hepatické tepny, ke kterému dochází zejména u nemocných s anatomickými odchylkami, přičemž toto poranění může být různého stupně – od pouhého lokálního spasmu přes disekci až po akutní trombózu dané tepny.

Nejčastější komplikací TACE je postembolizační syndrom, jehož některou formu prodělá 50–90 % pacientů. Tento syndrom obvykle zahrnuje bolest v pravém podžebří, teplotu a nauzeu až zvracení. Těžší formy jsou provázeny alopecií, leukopenií, anémií atd.

Další specifickou komplikací je poranění žlučového stromu, jehož nejlehčí formou je

vznik intrahepatálního bilomu při vyřazení drobných tepének, které vyživují stěnu žlučovodu. Sekundární infekcí bilomu pak vzniká jaterní absces, který může vést až k celkové sepsi. Pokud je vyřazení cévního zásobení spíše chronického rázu či jen parciální, mohou při částečné ischémii vznikat stenózy dané části žlučových cest s pozdními následky.

Nejzávažnější komplikací po TACE je jaterní selhání, jehož vznik je ovlivněn několika faktory. Tím nejdůležitějším je stav a funkce jaterního parenchymu před zákrokem. Na našem praco-

višti využíváme k posouzení jaterních funkcí, kromě běžné laboratoře, také vyšetření pomocí indocyaninové zeleně. U nemocných s těžkou cirhózou či jiným zásadním difúzním postižením parenchymu, je nezbytné komplexní hepatologické vyšetření. Pacienty s postižením jaterního parenchymu stupně CHILD A indikujeme k TACE bez omezení, při stupni CHILD B je indikujeme v kontextu s jejich celkovým stavem, věkem a přidruženými onemocněními. Při stupni CHILD C je většinou i malý zákrok spojen s velkým rizikem závažného jaterního

selhání, a proto takové nemocné k výkonu nesměřujeme a spíše je předáváme do další péče onkologa a hepatologa.

Závěr

TACE je při dobré a uvážlivé indikaci bezpečnou metodou paliativního řešení inoperabilních primárních a sekundárních nádorů jater. Přestože se jedná o metodu prováděnou intervenčními radiology, zcela jistě i v dnešní době patří jen do onkochirurgických center se zkušeností s jaterní a cévní chirurgií.

LITERATURA

1. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Gastroenterology Surgery* 2019; 3: 50–56.
2. Svobodova S, Karlikova M, Topolcan O, Pecan L, Pestova M, Kott O, Treska V, Slouka D, Kucera R. PIVKA-II as a Potential New Biomarker for Hepatocellular Carcinoma – A Pilot Study. *In Vivo*. 2018; 32(6): 1551–1554.
3. 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.
4. Venturini M, Sallemi C, Agostini G, Marra P, Cereda S, Reni M, Aldrighetti L, De Cobelli F, Del Maschio A. Chemoembolization with drug eluting beads preloaded with irinotecan (DEB-IRI) vs doxorubicin (DEBDOX) as a second line treatment for liver metastases from cholangiocarcinoma: a preliminary study. *Br J Radiol*. 2016; 89(1067): 20160247. Epub 2016 Sep 16.
5. He M, Li Q, Shen J, Tan G, Li Q, Lai J, Wei W, Zhang Y, Zou R, Chen M, Guo R, Shi M. Predictive factors for the benefit of triple-drug transarterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. 2019 Jun 17.
6. Schicho A, Pereira PL, Haimerl M, Niessen C, Michalik K, Beyer LP, Stroszczyński C, Wiggermann P. Transarterial chemoembolization (TACE) with degradable starch microspheres (DSM) in hepatocellular carcinoma (HCC): multi-center results on safety and efficacy. *Oncotarget*. 2017; 8(42): 72613–72620.
7. Luz JH, Luz PM, Martin HS, Gouveia HR, Levigard RB, Nogueira FD, Rodrigues BC, de Miranda TN, Mamede MH. DEB TACE for Intermediate and advanced HCC – Initial Experience in a Brazilian Cancer Center. *Cancer Imaging*. 2017 Feb 6; 17(1): 5.
8. Herber SC, Otto G, Schneider J, Schuchmann M, Düber C, Pitton MB, Kummer I, Manzl N. Transarterial chemoembolization in patients not eligible for liver transplantation: single-center results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190(4): 1035–1042.
9. Chien SC, Chen CY, Cheng PN, Liu YS, Cheng HC, Chuang CH, Chang TT, Chiu HC, Lin YJ, Chiu YC. Combined Transarterial Embolization/Chemoembolization-Based Locoregional Treatment with Sorafenib Prolongs the Survival in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Preserved Liver Function: A Propensity Score Matching Study. *Liver Cancer* 2019; 8(3): 186–202.
10. Choi GH, Shim JH, Kim MJ, Ryu MH, Ryoo BY, Kang YK, Shin YM, Kim KM, Lim YS, Lee HC. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses. *Radiology*. 2013; 269(2): 603–11.
11. Clark TW. Complications of hepatic chemoembolization. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23(2): 119–125.