

TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACE JATER POMOCÍ ČÁSTIC UVOLŇUJÍCÍCH LÉČIVO – NAŠE ZKUŠENOSTI

TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION USING DRUG ELUTING BEADS – OUR EXPERIENCE

původní práce

Petr Duras¹
František Šlauf¹
Milan Novák¹
Jiří Ferda¹
Tomáš Skalický²
Václav Liška²
Alan Sutnar²
Vladislav Třeška²

¹Radiodiagnostická klinika FN Plzeň

²Chirurgická klinika FN Plzeň

Přijato: 15. 4. 2009.

Korespondenční adresa:

MUDr. Petr Duras
Radiodiagnostická klinika FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: duras@fnplzen.cz

Podpořeno výzkumným záměrem
MSM 0021620819.

ABSTRAKT

Duras P, Šlauf F, Novák M, Ferda J, Skalický T, Liška V, Sutnar A, Třeška V. Transarteriální chemoembolizace jater pomocí částic uvolňujících léčivo – naše zkušenosti

Cíl. Zhodnotit vlastní zkušenosti s paliativní transarteriální chemoembolizací jater (TACE) pomocí částic uvolňujících léčivo (Drug Eluting Beads – DEB).

Materiál a metoda. Během let 2007 a 2008 léčeno pomocí TACE s DEB celkem 16 pacientů (12 mužů, 4 ženy, věkový průměr 65,5 let) bylo provedeno celkem 26 embolizačních výkonů, pacienti podstoupili 1–4 výkony. Byli ošetřováni pacienti s diagnózou hepatocelulárního karcinomu (HCC) (7×), cholangiocelulárního karcinomu (CHCC) (1×) a metastáz kolorektálního karcinomu (KRC) (8×). Pro léčbu primárních malignit jater byl jako účinná látka používán doxorubicin v dávce do 100 mg na výkon, pro léčbu jaterních metastáz byl používán irinotecan v dávce do 200 mg na výkon. Výsledky léčby byly hodnoceny pomocí zobrazení výpočetní tomografií v arteriální a venózní fázi po podání jódové kontrastní látky intravenózně.

Výsledky. Na kontrolním dvoufázovém CT vyšetření byly u pacientů po 2 měsících nalezeny známky kompletní nekrózy nádoru v 1 případě (7,7 %), více než 50 % redukce vitálních okrsků nádoru bylo dosaženo u osmi pacientů (61,5 %), stabilizace bylo dosaženo u tří pacientů (23%). Pouze u jednoho pacienta (7,7 %) došlo k progresi růstu nádoru. **Závěr.** TACE pomocí částic uvolňujících léčivo je bezpečnou paliativní metodou léčby u pacientů s primárními nebo sekundárními nádory jater, které nejsou řešitelné chirurg-

ABSTRACT

Duras P, Šlauf F, Novák M, Ferda J, Skalický T, Liška V, Sutnar A, Třeška V. Transarterial chemoembolization using drug eluting beads – our experience

Aim. To assess the our own experience with palliative transarterial chemo-embolization of the liver (TACE) by means of drug eluting beads (DEB).

Material and method. 16 patients received TACE with application of DEB (12 men, 4 women, mean age 65,5) during 24 months between 2007 and 2008. There were 26 embolisation procedures, 1–4 procedure per patient. Patients were treated due hepatocellular carcinoma (HCC) (n = 7), cholangiocellular carcinoma (CHCC) (n = 1) and metastases of colorectal carcinoma (CRC) (n = 8). Doxorubicin was used in treatment of primary liver tumors in the maximum dose 100 mg per procedure, irinotecan was used in treatment of liver metastasis of CRC in the maximum dose 200 mg per procedure.

Results. The results of the transarterial embolisation were assessed by means of dual-phase CT. We identified: the complete necrosis of the tumorous tissue in one case (7.7%), the reduction of the viable tissue in more than 50% of original area in eight patients (61%), stable extent of the tumorous tissue in three patients (23%) and the progression of the tumorous lesion in only one patient (7.7%).

Conclusion. TACE with application of DEB is save palliative treatment of patients with primary or secondary liver tumors not amenable to surgical resection or local ablation. Our own results showed benefit of the method in selected subgroups of patients.

gickou resekcí nebo lokální ablaci. Dosavadní výsledky na našem pracovišti ukazují na účinnost metody v selektovaných skupinách pacientů.

Klíčová slova: drug-eluting beads, hepatocelulární karcinom, chemoembolizace, jaterní metastázy kolorektálního karcinomu.

Key words: chemoembolization, drug eluting beads, hepatocellular carcinoma, colorectal liver metastases.

ÚVOD

Transarteriální chemoembolizace (TACE) patří mezi paliativní metody léčby u pacientů s maligními hypervaskularizovanými jaterními nádory. Z primárních nádorů se jedná především o hepatocelulární karcinom (HCC), ze sekundárních nádorů jde nejčastěji o metastázy kolorektálního karcinomu. Chemoembolizace kombinuje lokální podání chemoterapeutika s ischemií nádoru, která je navozena uzávěrem nutritivních tepen.

TACE je doporučována pro léčbu pacientů se středně pokročilým nebo pokročilým HCC (neoperabilním nebo nevhodným pro lokální ablaci) ve stadiu cirhózy 1 nebo 2 dle Okudy (1) a Childovy klasifikace A nebo B. Urgentní TACE je efektivní metodou pro léčbu pacientů s rupturou HCC pokud není přítomná hyperbilirubinémie (2).

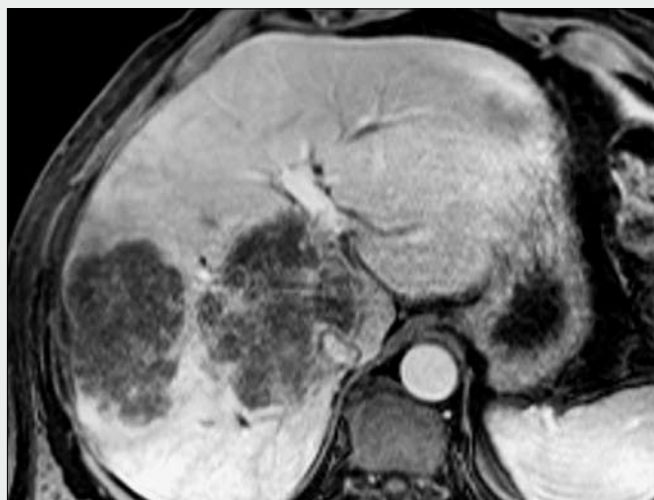
Randomizované kontrolované studie, které proběhly v Evropě (3) a v Asii (4), prokázaly signifikantní zlepšení přežití u pacientů léčených TACE oproti konzervativní léčbě. Také systémová revize a metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií pro nereseckabilní HCC ukázaly prospěch v přežití při TACE proti kontrolám (5). Tyto výsledky poskytují důkazy, že chemoembolizace by měla být považována za standardní léčbu pacientů s neoperabilním HCC. Novější variantou TACE je využití částic uvolňujících léčivo (DEB – drug eluting beads). Jedná se o hydrogelové mikrosféry na bázi polyvinyl alkoholu schopné navázat chemoterapeutikum v kontrolované dávce. Částice jsou aplikovány katétrem (zpravidla mikrokatétrem) do cílové oblasti, kde dochází k protražovanému uvolnění léčiva do okolní nádorové tkáni (6, 7). Je tak maximalizován lokální cytotoxický efekt a zároveň výrazně omezena systémová toxicita.

U pacientů s neoperovatelnými metastázami kolorektálního karcinomu (KRC) je při konzervativní terapii šance na pětileté přežití minimální, systémová chemoterapie má limitovanou úspěšnost. Zvýšená pozornost je proto věnována metodám cílené aplikace účinné látky proti metastázám do jater. Předběžné výsledky (8, 9) prokázaly účinnost a bezpečnost TACE pomocí DEB v paliativní léčbě jaterních metastáz KRC, dlouhodobé výsledky však zatím nejsou k dispozici.

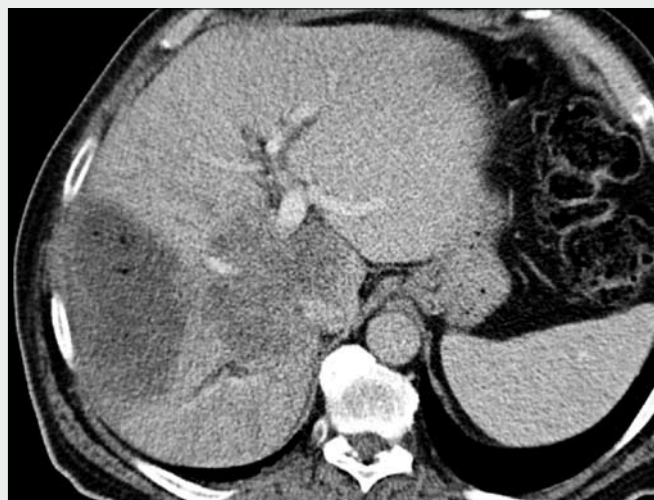
MATERIÁL A METODA

Během let 2007 a 2008 bylo léčeno na našem pracovišti pomocí TACE s DEB celkem 16 pacientů (12 mužů, 4 ženy, věkový průměr 65,5 let), bylo provedeno celkem 26 embolizačních výkonů, pacienti podstoupili 1–4 výkony. Byli ošetřováni pacienti s diagnózou hepatocelulárního karcinomu (HCC) (7×), cholangiocelulárního karcinomu (CHCC) (1×) a metastáz kolorektálního karcinomu (KRC) (8×). Počet embolizačních výkonů na jednoho pacienta byl v rozmezí 1–4, z toho devět pacientů podstoupilo jen jeden výkon (u dvou pacientů šlo o následný výkon po radiofrekvenčním ablačním zákroku), u tří pacientů byly provedeny dva následné výkony, u dvou pacientů byly provedeny tři výkony, u jednoho pacienta dokonce čtyři výkony (časový odstup mezi prvním a posledním výkonem byl 9 měsíců). Transarteriální embolizace byly prováděny s odstupem přibližně dvou měsíců, důvodem k ukončení chemoembolizační léčby byly progresse onemocnění, dekompenzace cirhózy, závažné komplikace (například rozvoj abscesu) nebo dosažení kompletní nekrózy ložiska. U tří pacientů byla v rámci léčebného schématu provedena i předoperační embolizace portální žíly.

Pro léčbu primárních malignit jater byl jako účinná látka používán doxorubicin v dávce do 100 mg na výkon, pro léčbu jaterních metastáz byl používán irinotecan v dávce do 200 mg na výkon. K chemoembolizačnímu výkonu byli indikováni pacienti s hepatocelulárním karcinomem (HCC), v jednom případě šlo o cholangiocelulární karcinom (ChCC), u všech byl náleze ve stadiu neumožňujícím radikální chirurgickou resekci nebo lokální radiofrekvenční ablaci. Druhou skupinou nemocných byli pacienti s neoperabilními metastázami kolorektálního karcinomu (KRC) do jater. TACE pomocí DEB je u těchto nemocných chápána jako varianta lokální chemoterapie, zároveň je snaha o down-staging, tedy zmenšení rozsahu ložiskového postižení tak, aby byl umožněn radikální chirurgický výkon. Dalším indikačním kritériem TACE byla progresse malignity jater po předchozím radikálním výkonu, popřípadě odmítnutí radikálního výkonu. U indikovaných pacientů nebyla biochemicky prokázána alterace jaterních funkcí. Diagnóza maligního procesu jater byla před TACE



▲ Obr. 1



▲ Obr. 2



▲ Obr. 3



▲ Obr. 4

Obr. 1. MR (T1 3D FLASH - VIBE) – dvě objemné metastázy KRC v pravém jaterním laloku, nepříznivý vztah k cévám.
Fig. 1. MRI (T1 3D FLASH - VIBE) – two large colorectal metastases in right liver lobe, unfavourable relation to vessels

Obr. 2. Výpočetní tomografie za 3 týdny po embolizaci, hypodenzní struktura ložisek odpovídá nekróze, velikost zatím bez podstatných změn
Fig. 2. Computed tomography 3 weeks after embolization, hypodense structure of lesions conforms to necrosis, extent without substantial changes so far

Obr. 3. Výpočetní tomografie za 4 měsíce prokazuje zmenšování nekrotických ložisek
Fig. 3. Computed tomography 4 months after embolization proves decrease of diameter of necrotic lesions

Obr. 4. Další retrakce ložisek bez průkazu vitálních okrsků na CT kontrole za 12 měsíců
Fig. 4. Another decrease of the size of lesions without demonstration of any vital area at the 12 month CT follow-up visit

ověřena histologicky nebo vycházela z doporučení EASL (European Association for the Study of the Liver) (10).

Transarteriální chemoembolizace byla provedena po selektivním nasondování tepen zásobujících nádorové ložisko přístupem ze společné femorální tepny nebo z axily. Nejprve bylo zavedeno vodící pouzdro velikosti 5 French, délky 45 cm do truncus coeliacus či do horní mezenterické tepny k zajištění stabilní pozice instrumentaria a k umožnění další, selektivnější sondáže. Ta může být provedena diagnostickým katérem velikosti 4–5 French v případě současné vícesegmentární chemoembolizace nebo, a to zpravidla častěji, mikrokatérem k superselektivní embolizaci. Na našem pracovišti používáme

2,7 French mikrokatétr Progreat (Terumo Corp, Japan). Chemoembolizační částice DCBead (Biocompatibles UK, Surrey, UK) musejí být smíchány s roztokem účinné látky alespoň 2 hodiny před výkonem, aby došlo k navázání terapeutika na částice. Částice s navázanou účinnou látkou jsou poté aplikovány do cílové oblasti spolu s neionickou kontrastní látkou v poměru 1 : 1. Chemoembolizaci zahajujeme aplikací částic velikosti 100–300 µm v objemu 2ml k dosažení nejdálších partií nádoru, následuje aplikace částic velikosti 300 až 500 µm v objemu 2 ml k uzavěru proximálního řečiště nádoru a přírodních větví. U výrazně hypervaskularizovaných nádorů s dilatovanými přírodními tepnami je nutné volit větší

velikost částic (zpravidla je dostačující velikost 500–700 μm). V ojedinělých případech je možné dokončit embolizaci jiným embolizačním činidlem (například želatinovou pěnou). Cílem je dosažení úplné zástavy toku v nádoru včetně přírodních větví. Volbu cévního přístupu, výběr instrumentaria i embolizačních prostředků lze odvodit z rekonstrukcí vyšetření výpočetní tomografií již před intervenčním výkonem. Je nutné být dokonale obeznámen s individuálními anatomickými poměry, zejména objemové 3D rekonstrukce postprocessingových aplikací umožňují prostudovat vzájemné prostorové vztahy, případně virtuálně nasimulovat průchod přírodním řečištěm, a odhadnout tak předem úskalí chystaného intervenčního výkonu.

Na našem pracovišti vyšetřujeme játra vícefázovou výpočetní tomografií s duálním zdrojem záření (DSCT Definition, Siemens, Forchheim, Germany). Pro posouzení objemu jaterních lézí či objemů jednotlivých jaterních laloků je prováděna CT volumetrie.

Standardní zobrazení CT pro posouzení odpovědi na terapii je na našem pracovišti prováděno po podání 100 ml iomeprolu s koncentrací 400 mg/ml, průtokem 4 ml/s se zpožděním akvizice 5 s po dosažení prahové denzity v abdominální aorty na úrovni 120 Hounsfieldových jednotek. Skenovací parametry CT vyšetření jsou následující: submilimetrová kolimace ($2 \times 32 \times 0,6$ mm), doba jedné rotace 0,5 s, faktor stoupání 0,9, rekonstrukční algoritmus s nižší hladinou šumu (B30f), rekonstrukce obrazů šíře 5 mm a dále 0,6 mm s incrementem 0,4 mm pro hodnocení v trojrozměrném prostředí. U primárních jaterních nádorů používáme akvizic dat duální energií záření v arteriální fázi, pro sekundární nádory jater ve venózní fázi. CT systém využívá akviziční protokol s napětím na rentgence A 140 kV a soustavy 80 kV na rentgence B, oba systémy simultánně využívají kolimaci ($2 \times 32 \times 0,6$ mm).

Pro hodnocení zvýšení denzity tkáně po podání kontrastní látky bylo použito analýzy dat získaných akvizicí CT s duální energií záření (DECT). Analýzou DECT byly vypočteny virtuální nekontrastní hodnoty denzity tkáně a jódem přidaná hodnota denzity (tzv. overlay).

Odpověď nádoru byla definována podle kritérií RECIST (11) a podle EASL doporučení (12) užívající WHO kritéria s ohledem na nekrozu nádoru, za kterou jsou považovány okrsky nezvyšující denzitu po podání kontrastní látky v CT obrazu. Dle druhých kritérií byla za kompletní remisi (CR) považována absence okrsků zvyšujících denzitu, což odpovídá kompletní nádorové nekroze. Jako částečná remise (PR) byla označena > 50% redukce vitálních okrsků nádoru. Progrese (PD) byla při > 25% zvětšení léze. Stabilizace (SD) byla odpověď nádoru mezi kritérii CR, PR a PD.

Hodnocení odpovědi nemá být prováděno dříve než za 4 týdny od chemoembolizace, proto byl zvolen pro posouzení efektu TACE odstup 8 týdnů.

VÝSLEDKY

Po provedení TACE pomocí DEB bylo dosaženo down-stagingu, který umožnil radikální operaci, u 2 pacientů, jeden z těchto pacientů však zemřel 2 týdny po operaci na pooperační komplikace (sepe).

U převážné většiny chemoembolizačních výkonů se podařilo aplikovat 90–100% částic s navázanou účinnou látkou, pouze v jednom případě byl cílový distribuční objem natolik omeze-

ný, že se podařilo aplikovat pouze 50% částic, naopak v jednom případě bylo nutné chemoembolizaci doplnit aplikací želatinové pěny pro dosažení zástavy toku v rozsáhlém nádoru.

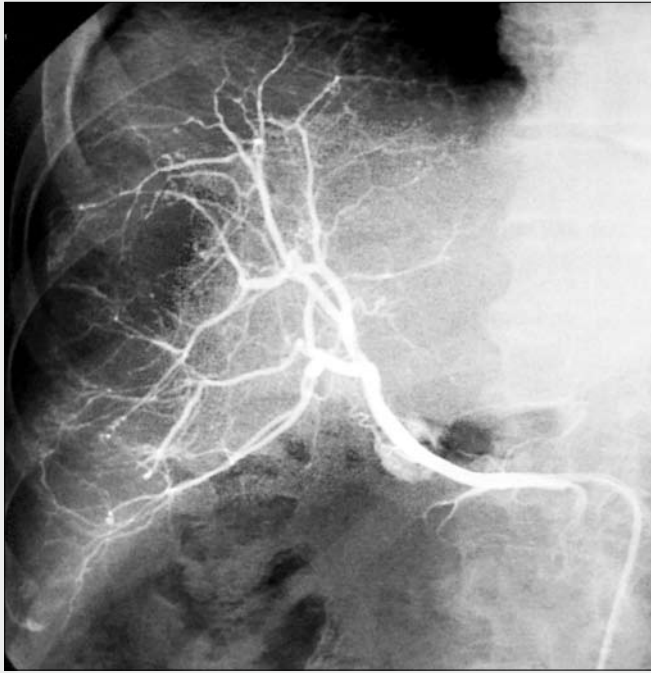
Svou strukturou je soubor pacientů velmi nehomogenní, byli ošetřováni pacienti se širokým spektrem pokročilosti nálezu. Na jedné straně je to pacient s relativně jednoduchým výkonem po RFA, na druhé straně je to několik pacientů s HCC na samotné hranici indikačních kritérií, kdy šlo v případě chemoembolizace o „výkon poslední naděje“. Těmto faktům odpovídá i doba, po kterou se pacienti podařilo sledovat prostřednictvím jaterní poradny chirurgické kliniky FN Plzeň. Celkové rozpětí doby sledování pacientů je 14 dní až 17 měsíců. Třináct pacientů (81,25%) bylo sledováno déle než 2 měsíce. Na kontrolním dvofázovém CT vyšetření byly u těchto pacientů na kontrole po 2 měsících nalezeny známky kompletní nekrozy nádoru (CR) v jednom případě (7,7%), více než 50% redukce vitálních okrsků nádoru (PR) bylo dosaženo u osmi pacientů (61,5%), stabilizace (SD) bylo dosaženo u tří pacientů (23%). Pouze u jednoho pacienta (7,7%) došlo k progresi růstu nádoru (PD).

U všech pacientů byl po chemoembolizačním výkonu různě vyjádřen postembolizační syndrom, nejčastěji ve formě zvýšené tělesné teploty a bolestí v pravém podžebří. U sedmi pacientů byl prokázán pravostranný fluidthorax, u dvou pacientů ascites ve formě pruhu tekutiny kolem dolního pólu jater. V souvislosti s chemoembolizací nebyly zaznamenány jiné závažnější komplikace. Průměrná doba hospitalizace po výkonu byla 3,5 dne.

DISKUSE

Chemoembolizace pomocí částic uvolňujících léčivo patří mezi cílené paliativní přístupy u pacientů s primárními nebo sekundárními nádory jater, které nejsou řešitelné chirurgickou resekcí nebo lokální ablací. Chemoterapeutikem užívaným pro léčbu primárních jaterních nádorů je doxorubicin v celkové dávce do 150 mg, pro léčbu metastáz KRC se používá irinotecan do celkové dávky 200 mg (6, 13, 14). Ačkoliv jsou mikrosféry zastoupeny na trhu minimálně v osmi hlavních variantách od různých firem, k navázání chemoterapeutika se využívají především mikrosféry DC Bead™ (Biocompatibles UK, Surrey, UK). Tyto jsou dostupné v rozmezí velikostí 100–900 μm , nejčastěji jsou pro výkon kombinovány velikosti 100–300 μm a 300–500 μm (15) nebo 300–500 μm a 500 až 700 μm (16). Vazebná kapacita částic DC Bead je částečně závislá na jejich velikosti, pro doxorubicin platí hodnota 25 mg/ml do velikosti 500 μm , větší částice jsou schopné navázat 37,5 mg/ml, teoreticky až 45 mg/ml (6). V případě irinotecanu jsou částice schopné navázat 50 mg/ml (13).

Výhoda částic spočívá ve spojení dvou hlavních efektů – cílenou embolizací je navozena ischemie nádoru, vazba účinné látky na částice umožňuje kontrolovat dávku a uvolnění léčiva v cílové oblasti. Částice DC Bead jsou tvořeny polymerem polyvinyl alkoholu, který je modifikován sulfonátovými skupinami. Je tak vytvořen hydrogel s vysokým obsahem vody (více než 95%). Vysoký obsah vody umožňuje kompresibilitu částic na méně než 80% původního průměru. Vazba účinné látky na částice je zprostředkována vazbou mezi negativně nabitou sulfonátovou skupinou částice a pozitivně nabitou aminovou skupinou doxorubicinu nebo chloridovou solí irinotecanu. Maximální vazebná kapacita je 45 mg doxorubicinu na



▲ Obr. 5



▲ Obr. 6



▲ Obr. 7



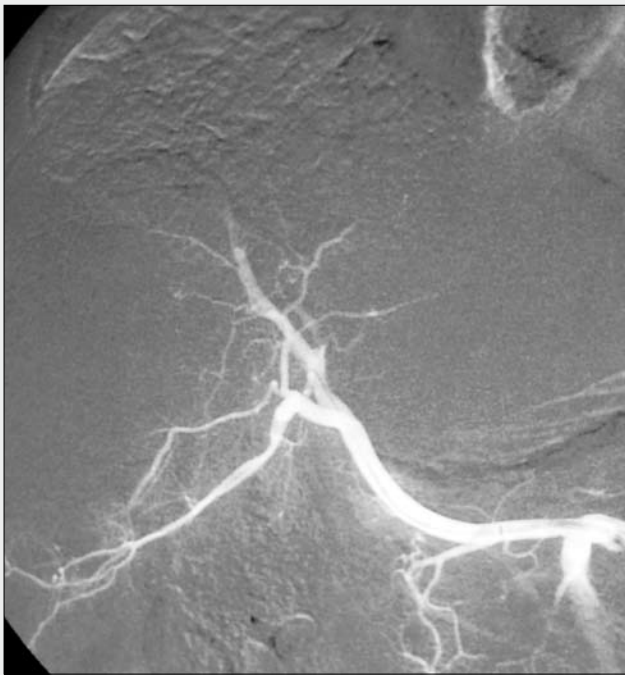
▲ Obr. 8

Obr. 5. Superselektivní angiogram arteria hepatica dextra v arteriální fázi se známkami patologické vaskularizace
Fig. 5. Superselective angiography of right hepatic artery, arterial phase with signs of pathological vascularisation

Obr. 6. Superselektivní zavedení mikrokatétru Progreat přes 5F diagnostický katétr do větve zásobující nádor
Fig. 6. Superselective placement of Progreat micro-catheter through 5-Fr diagnostic catheter into the tumor feeding branch

Obr. 7. Snímek po embolizaci (2 ml DC Bead 100–300 μm) prokazuje kontrastní náplň uzavřených cév
Fig. 7. Image after embolization (2 ml DC Bead 100–300 μm) confirms contrast cast within obliterated vessels

Obr. 8. Bohatá neovaskularizace v 7. jaterním segmentu před embolizací
Fig. 8. Rich neo-vascularisation within the segment VII before embolization



▲ Obr. 9

Obr. 9. Výsledný stav po chemoembolizaci (2 ml DC Bead 100–300 μm a 2 ml DC Bead 300–500 μm). Pravá jaterní tepna odstupuje z horní mezenterické tepny.

Fig. 9. Final result after chemoembolization (2 ml DC Bead 100–300 μm a 2 ml DC Bead 300–500 μm). Right hepatic artery arises from superior mesenteric artery.

1 ml částic DC Bead, v klinické praxi je dosahována hodnota 25–37,5 mg/ml v závislosti na velikosti částic. Irinotecan lze navázat v maximální dávce 50 mg/ml částic (6, 13).

Ze zobrazovacích metod je dynamické CT nebo MR vyšetření doporučováno pro první linii diagnostiky jaterních lézí maligní povahy, rovněž na základě těchto vyšetření a klinického obrazu lze indikovat TACE. Použití kontrastní látky je pro diagnostické zobrazení maligní léze nezbytné. Je zapotřebí játra vyšetřovat v arteriální i v portální fázi.

Ultrasonografie je prováděna v B módu a eventuálně postkontrastně. V literatuře jsou udávány senzitivity pro detekci HCC následovně: 59–67 % pro ultrasonografii (17, 18), 57–68 % pro nedynamické CT (18, 19), 68–91 % pro dynamické CT včetně arteriální fáze (17, 20, 21) a 77–100 % pro dynamické MR (22, 23).

V klinické praxi je nejčastějším zjištěným ložiskovým procesem jater metastatické postižení. Jsou to především metastázy kolorektálního karcinomu. U 15–30 % pacientů jsou přítomny synchronní metastázy již v okamžiku stanovení diagnózy rakoviny, přitom metastatické postižení jater je primárním faktorem určujícím přežití u pacientů s KRC.

I přes intenzivní rozvoj screeningových systémů a metod patří kolorektální karcinom v západních zemích mezi hlavní příčiny smrti na maligní onemocnění, jde o třetí nejčastější malignitu jak u mužů (po karcinomu prostaty a plic), tak i u žen (po karcinomu prsu a plic) (8). Léčebné možnosti u metastatického postižení jater jsou omezené, dlouhodobá perspektiva je špatná. Udává se, že 5letého přežití selektovaných pacientů po chirurgické resekci může být dosaženo v 25–39 % (24). TACE pomocí DEB se tak stala důležitou alternativou lokoregionální léčby jaterních metastáz KRC. Jako chemoterapeutikum je

nejčastěji používán irinotecan, inhibitor topoizomerázy, první léčivo po 5-fluorouracilu s prokázanou aktivitou proti metastázám KRC. Hlavním vedlejším efektem léčby irinotecanem je diarhea, a to bohužel v takové míře, že může ovlivňovat pacientem akceptovanou dávku léčiva nebo dokonce vést k ukončení léčby. Vazba irinotecanu na částice a jejich cílená lokální aplikace do jater výrazně snižuje pravděpodobnost vedlejších účinků pro výrazné snížení systémové hladiny a omezení intestinálního dráždění. Chemoembolizace metastáz KRC je prováděna aplikací 2–4 ml částic DC Bead s celkovým množstvím irinotecanu do 200 mg na výkon.

Po metastázách je v našem souboru druhou nejčastější malignitou jater hepatocelulární karcinom. HCC patří mezi hlavní světové zdravotní problémy – jeho výskyt celosvětově stoupá, má vysokou letalitu, omezené možnosti léčby pro často pokročilý nález v době zjištění. Nadějí na vyléčení může být chirurgická resekce, lokální ablace či transplantace jater. Bohužel mnoho případů je diagnostikováno ve fázi, kdy radikální výkon již není možný. Pokročilejší stadia nádorů vyžadují systémovou nebo lokální terapii. Data o efektivitě těchto druhů léčby vycházejí z malých randomizovaných kontrolovaných studií a metaanalýz. Chemoembolizace je v současnosti hlavním druhem léčby u pokročilejších forem HCC. Ideálními kandidáty jsou pacienti s dobře zachovanými jaterními funkcemi (Child-Pugh A) a multinodulární asymptomatické nádory bez vaskulární invaze (představují méně než 15 % všech HCC) (25).

V uplynulých dvou letech byly publikovány výsledky několika pilotních studií zkoumajících bezpečnost a efektivitu TACE pomocí DEB. Poon et al. (26) prezentovali dle modifikovaných RECIST kritérií, která berou v úvahu rozsah nádorových nekróz, parciální remisi u 19 pacientů (63,3 %) a kompletní remisi u dvou pacientů (6,7 %). Neprokázali dávku limitující toxicitu do množství 150 mg doxorubicinu na výkon. Malagari et al. (15) prezentují efektivitu TACE-DEB u tří po sobě následujících výkonech s odstupem 3 měsíců s hodnocením dle EASL kritérií. Objektivní odpověď byla dosažena v 59,6 %, 81,8 % a 70,8 %, přičemž kompletní remise bylo dosaženo v 4,8 %, 3,6 % a v 8,3 %. Postembolizační syndrom byl přítomen u všech pacientů, v jednom případě se vyskytl jaterní absces a cholecystitis. Tyto a další práce prokazují efektivitu a bezpečnost transarteriální chemoembolizace jater pomocí částic uvolňujících léčivo, prokazují vyšší míru přežití ve srovnání s konvenční lipiodolovou TACE (27, 28).

Prezentovaný soubor pacientů je malý a zejména velmi nehomogenní, takže srovnání s literárními výsledky je velmi ošidné. Přesto dosažené výsledky korelují s efektivitou i mírou bezpečnosti dosaženou ve větších studiích prezentovaných celosvětově v posledních letech, nedostatečná je zatím délka sledování ošetřených pacientů.

ZÁVĚR

Cílem práce je zhodnotit vlastní zkušenosti s transarteriální chemoembolizací jater pomocí částic uvolňujících léčivo. Prokázalo se, že jde o bezpečnou paliativní metodu léčby u pacientů s primárními nebo sekundárními nádory jater, které nejsou řešitelné chirurgickou resekci nebo lokální ablací. Naše dosavadní výsledky ukazují na prospěšnost metody v selektovaných skupinách pacientů, sestava však není početná, účinnost metody bude nutné prověřit dalším zkoumáním.

LITERATURA

1. **Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al.** Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918–928.
2. **Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, et al.** Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38(1): 37–51.
3. **Llovet JM, Real MI, Montana X, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–1739.
4. **Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al.** Randomised controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171.
5. **Llovet JM, Bruix J.** Systematic review of randomised trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolisation improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–442.
6. **Lewis AL, Gonzales V, Lloyd AW, et al.** DC Bead™: In Vitro Characterization of a Drug-delivery Device for Transarterial-Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 335–342.
7. **Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al.** New Intra-arterial Drug Delivery System for the Treatment of Liver Cancer: Pre-clinical Assessment in a Rabbit Model of Liver Cancer. *Clinical Cancer Research* 2006; 12: 2563–2567.
8. **Eyol E, Boleij A, Taylor RR.** Chemoembolisation of rat colorectal liver metastases with drug eluting beads loaded with irinotecan or doxorubicin. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25: 273–282.
9. **Fiorentini G, Alberti C, Benea G.** TACE of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: beneficial effect of palliative intra-arterial lidocaine and post-procedure supportive therapy on the control of side effects. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(88): 2077–2082.
10. **Llovet JM, Fuster J, Bruix J.** The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation* 2004; 2: S115–S120.
11. **Padhani AR, Ollivier L.** The recist (response evaluation criteria in solid tumors) criteria: implication for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001; 74: 983–986.
12. **Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al.** Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430.
13. **Taylor RR, Tang Y, Gonzales V, et al.** Irinotecan Drug Eluting Beads for use in Chemo-embolization: In Vitro and In Vivo Evaluation of Drug Release Properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 30: 7–14.
14. **Aliberti C, Tilli M, Bena G, et al.** Trans-arterial Chemoembolization (TACE) of Liver Metastases from Colorectal Cancer Using Irinotecan-Eluting Beads: Preliminary Results. *Anticancer Research* 2006; 26: 3779–3782.
15. **Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al.** Transarterial Chemoembolisation of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) with Drug Eluting Beads: Results of an Open Label Study of 62 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31: 269–280.
16. **Kettenbach J, Stadler A, Katzler I, et al.** Drug-Loaded Microspheres for the Treatment of Liver Cancer: Review of Current Results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 468–476.
17. **Chalasani N, Horlander JC Sr, Said A, et al.** Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2988–2993.
18. **Shapiro RS, Katz R, Mendelson DS, et al.** Detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: sensitivity of CT and ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 497–502, quiz 3–4.
19. **Miller WJ, Baron RL, Dodd GD 3rd, et al.** Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994; 193: 645–650.
20. **Lim JH, Kim CK, Lee WJ, et al.** Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 693–698.
21. **Peterson MS, Baron RL, Marsh JW Jr, et al.** Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology* 2000; 217: 743–749.
22. **Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al.** Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 969–976.
23. **Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al.** Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 2002; 225: 143–149.
24. **Fusai G, Davidson BR.** Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis* 2003; 5: 2–23.
25. **Bruix J, Sala M, Llovet JM.** Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(Suppl 1): 179–188.
26. **Poon RT, et al.** A phase I/II trial of chemoembolization for HCC using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1100–1108.
27. **Varela M, Real MI, Burrell M, et al.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46: 474–481.
28. **Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichael K.** Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: mid-term results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdominal Imaging*. e.pub. November 2007.