

# Vloga selektivne intraarterijske radioembolizacije (SIRT) v zdravljenju hepatocelularnega karcinoma

## The role of Selective internal radiation therapy (SIRT) in the treatment of hepatocellular carcinoma

Popovič Peter\*<sup>1</sup>, Igor Košutič<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Radiološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

Gastroenterolog 2018; 3: 76–86

**Ključne besede:** hepatocelularni karcinom, zdravljenje, selektivna intraarterijska radioembolizacija

**Key words:** hepatocellular carcinoma, treatment, selective internal radiation therapy

### IZVLEČEK

Razvrstitev pacientov s hepatocelularnim karcinomom po Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikaciji omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in zdravljenja. Diagnoza hepatocelularnega karcinoma je pogosto postavljena v napredovalih stadijih bolezni, kadar so pacienti soočeni le z omejenimi možnostmi zdravljenja. Selektivna intraarterijska radioembolizacija (SIRT) je ena od možnih metod zdravljenja. Vedno več podatkov kaže na uporabnost omenjene metode v tej ciljni skupini pacientov in trenutno poteka več prospektivnih randomiziranih kontrolnih študij, katerih namen je dodatno pojasniti vlogo radioembolizacije v zdravljenju hepatocelularnega karcinoma. V prispevku so predstavljene osnove izvajanja radioembolizacije ter učinkovitost in varnost te metode v zdravljenju hepatocelularnega karcinoma.

### ABSTRACT

The stratification of patients with hepatocellular carcinoma using the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification enables us to more accurately predict the course and treatment of the disease. The diagnosis of hepatocellular carcinoma is often established in advanced stages of the disease, where patients are presented with limited treatment choices. Selective internal radiation therapy (SIRT) is one of the few options to treat this disease. The rising number of data point to the value of selective internal radiation therapy in the treatment of this select group of patients and several prospective, randomized control studies are currently being conducted, with the aim of elucidating the role of SIRT in the treatment of hepatocellular carcinoma. The article focuses on the basics of performing selective internal radiation therapy, as well as the efficacy and safety of this method in the treatment of hepatocellular carcinoma.

\*doc. dr. Peter Popovič, dr. med

Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: peter.popovic@kclj.si

## UVOD

Hepatocelični karcinom (HCC) je najpogostejši primarni maligni tumor jeter. Obravnava pacientov s hepatocelularnim karcinomom je multidisciplinarna. Na odločitve o izbiri metode za nadaljnje zdravljenje vpliva več dejavnikov, ki vključujejo lokacijo in velikost tumorja, splošno stanje pacientov, pridružene bolezni ter funkcijsko rezervo jeter. Paciente v zgodnjem stadiju bolezni (20–30 % bolnikov s HCC) zdravimo s kurativnimi metodami kot so kirurška resekcija, transplatacija jeter in radiofrekvenčna ablacija, zaradi česar je zgodnja diagnostika HCC izrednega pomena za preživetje te skupine pacientov. V srednjem in napredovalem stadiju bolezni pa zdravimo s paliativnimi metodami kot so kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje s Sorafenibom ali kombinacija naštetih metod (1, 2). Z lokoregionalno terapijo, ki je trenutno predmet številnih raziskav, je možno zmanjšati stadij tumorjev. Tako je pacientom omogočena možnost operativne odstranitve rakave bolezni ali transplantacije jeter, ki ob postavitvi diagnoze ne bi bila mogoča. Selektivna intraarterijska radioembolizacija je metoda, ki je v tuji literaturi znana pod angleško kratico *SIRT-selective internal radiation therapy*. Je minimalno invazivna tehnika, kjer se mikrosfere z radioaktivnim itrijem  $^{90}\text{Y}$  intraarterijsko vbrizgajo v tumor. Na ta način prejme tumorsko tkivo tudi do 40-krat višjo dozo sevanja v primerjavi z zunanjim terapevtskim obsevanjem. Sosednja zdrava tkiva okoli tumorja prejmejo zelo nizke doze sevanja, saj se mikrosfere direktno kopičijo le v tumorju. Za razliko od transarterijske kemoembolizacije (TACE), ki doseže smrt tumorskih celic s kombinacijo kemoterapevtikov in ishemije, je citotoksični mehanizem v metodi SIRT radioaktivno beta-sevanje iz mikrosfer z radioaktivnim izotopom itrija. Premera teh majhnih delcev znaša 32,5 mikrometrov, kar jim omogoča, da se vsidrajo v arteriolah tumorskega tkiva. Te mikrosfere sproščajo visoko-energijsko sevanje z nizko prodornostjo, kar vodi v večje uničenje tumorskih celic in prizaneso zdravemu tkivu. Jetra so namreč radiosenzitiven organ, kar omejuje količino zunanjega sevanja, ki jo lahko bolniki varno prejmejo (2–4). Prispevek se

osredotoča na lokoregionalno terapijo s selektivno intraarterijsko radioembolizacijo v zdravljenju hepatocelularnega karcinoma jeter.

## SIRT – izvedba posega

SIRT je poseg intervencijske radiologije za lokalno perkutano intraarterijsko aplikacijo mikrosfer (s premerom 20–60  $\mu\text{m}$ ), ki vsebujejo radioaktivni izotop itrij-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).  $^{90}\text{Y}$  je čisti beta sevalec, ki razpade v stabilni cirkonij-90. Njegova fizikalna razpolovna doba znaša 64,2 ur. Obsevanje v povprečju prodre 2,5 mm globoko v tkivo, z maksimalnim dosegom 11 mm. Omejeno prodiranje v tkivo omogoča večje lokalne odmerke obsevanja, pri čemer je tveganje za jetrno nekrozo, povzročeno z obsevanjem, manjše kot pri terapiji z zunanjim obsevanjem. Smolnate mikrosfere (s premerom 20–60  $\mu\text{m}$ ) se v splošnem razlikujejo od steklenih mikrosfer (s premerom 20–30  $\mu\text{m}$ ) po nižji specifični aktivnosti, nižji specifični teži ter večjem številu delcev na zdravljenje.

Poseg se opravi v lokalni anesteziji na mizi rentgenskega aparata, ki je opremljen z opremo za digitalno subtraksijsko angiografijo (DSA). Poseg poteka v dveh delih, zaradi tega je potrebna dvojna hospitalizacija. V prvi hospitalizaciji je potrebno embolizirati gastroduodenalno arterijo in desno gastrično arterijo, za izključitev komunikacije s prebavnim traktom in pljuči (slika 1b). Po selektivni kateterizaciji arterij, ki prehranjuje reženj jeter v katerem so tumorji, sledi aplikacija makroagregatov albumina, na katerega je vezan tehnicij ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Po aplikaciji bolnika premestimo na oddelek za nuklearno medicino, kjer naredimo SPECT, za izključitev komunikacije s prebavnim traktom in pljuči. V primeru da ni komunikacije s pljuči in prebavnim traktom, bolnika naročimo na poseg aplikacije itrija, čez 7 do 14 dni. Z uporabo SPECT lahko kvantificiramo kopičenje MAA delcev v jetrih in določimo odstotek, ki je zašel v pljučno cirkulacijo. Kadar se v pljučih kopiči tolikšni delež MAA, da je doza nižja od 30 Gy (Gray) po eni preiskavi oziroma 50 Gy kumulativno, je pacient kandidat za radioembolizacijo z mikrosferami. V fazi priprave na poseg skupaj z fiziki izračunamo individualno dozo radioa-

ktivnega itrija (GBq), na osnovi telesne teže, višine bolnika ter volumna jeter in volumna tumorjev. Pri drugi hospitalizaciji ponovno naredimo aniografijo trunkus celiakusa in ko potrdimo primerno lego katetra v eni od hepatičnih arterij, počasi apliciramo radioaktivni itrij in pazimo, da ne pride do refluksa. Pri radioembolizaciji sodelujeta dva zdravnika (specialist radiologije in za aplikacijo radioaktivnega itrija specialist nuklearne medicine).

## Učinkovitost zdravljenja HCC z Y-90 mikrosferami

Nedavno so bile zaključene prospektivne, randomizirane, kontrolne, multicentrične študije o uporabi mikrosfer z itrijem (tabela 1). Študiji SARAH (NCT01482442) in SIRveNIB sta bili zaključeni leta 2017, primerjala pa je učinkovitost zdravljenja napredovalega HCC-ja z radioembolizacijo ali sorafenibom. SORAMIC (NCT01126645) je študija, ki je tudi zaključena, primerja pa celokupno preživetje bolnikov s HCC, ki so zdravljeni bodisi s sorafenibom ali pa s sorafenibom v kombinaciji z metodo SIRT. (5, 6). Pomembnejše študije, ki ocenjujejo učinkovitost zdravljenja z Y-90 mikrosferami v določenem stadiju hepatocelularnega karcinoma so prikazane v tabeli 2.

## Zgodnja faza

Kirurška resekcija ali transplantacija jeter, opravljeni po uporabi metode SIRT za znižanje stadija hepato-

celularnega karcinoma, se ponujata kot možnost za podaljšanje preživetja v izbrani skupini bolnikov, ki bi sicer imeli omejene možnosti zdravljenja (7, 8, 9). V študiji 21 bolnikov z diagnozo hepatocelularnega karcinoma s stadijem T3 je 6 bolnikov (29 %) imelo znižan stadij po opravljeni radioembolizaciji. Znižanje stadija jim je nato omogočilo možnost kirurške odstranitve tumorja ali transplantacije jeter. Po 3 letih je bilo živih še 75 % bolnikov. Ti rezultati so bili primerljivi s skupino bolnikov, ki so bili zdravljeni z ablacijo, operacijo ali transplantacijo v času diagnoze (10). Izsledki "post SIR-Spheres surgery study" so pokazali, da je kirurška hepatektomija ali transplantacija jeter po predhodni radioembolizaciji dosegala pozitivne izide z dobrim varnostnim profilom (11).

Bouazza in sod., so v študiji primera opisali pacienta z jetrno cirozo, kjer je bila opravljena razširjena desna hepatektomija zaradi velikega hepatocelularnega karcinoma. Predhodno je bila opravljena transarterijska radioembolizacija in embolizacija desne veje portalne vene. S tem pristopom se je hkrati ob zdravljenju rakave bolezni stimuliralo tudi hipertrofijo zdravega levega lobusa jeter. Ta študija nakazuje, da je radioembolizacija pred obsežno hepatektomijo varna in učinkovita metoda zdravljenja (12). Enak učinek je bil prikazan v drugi raziskavi, kjer je bilo obravnavanih 15 bolnikov z različnimi tumorji jeter, vključno s HCC. Študija je podobno pokazala kompenzatorno hipertrofijo kontralateralne strani jeter po opravljeni radioembolizaciji (13).

Tabela 1. Randomizirane študije-SIRT pri bolnikih s HCC

Študija	Stadij HCC-ja	Vrsta študije	Primerjava terapij	Primarni opazovani dogodek	Pričakovan zaključek študije
SIRveNIB (NCT01135056)	Vmesni, napredovali	Multicentrična randomizirana kontrolna študija	Sorafenib SIRT	Celokupno preživetje	Zaključena 2017
SARAH (NCT01482442)	Napredovali	Multicentrična randomizirana kontrolna študija	Sorafenib SIRT	Celokupno preživetje	Zaključena 2017
SORAMIC (NCT01126645)	Zgodnji, vmesni, napredovali	Multicentrična randomizirana kontrolna študija	Sorafenib SIRT + sorafenib	Celokupno preživetje	Zaključena 2017

HCC=hepatocelularni karcinom, SIRT=selektivna intraarterijska radioembolizacija

Tabela 2. Klinične študije in SIRT

Avtor	Vrsta študije	Terapija	N	Stadij	Preživetje
<b>Kim; Am J Clin Oncol 2015</b>	Prospektivna, multicentrična	SIRT	40	BCLC 0: 1 (2,5 %)  BCLC A: 18 (45 %) BCLC B: 19 (47,5 %) BCLC C: 2 (5 %)	Celokupno preživetje 3 let: 75 %; 3-letno preživetje bolnikov z BCLC B: 50 %
<b>Kolligs; Liver Int 2015</b>	Prospektivna, odprta, multicentrična, pilotna, randomizirana, kontrolna, <b>(SIRTACE)</b>	SIRT  TACE	28  Terapija s SIRT:13  Terapija s TACE: 15	Vsi neresektabilni HCC  SIRT, n (%): BCLC A,5 (38,5); BCLC B, 5 (38,5); BCLC C, 3 (23,0)  TACE, n (%): BCLC A, 4 (26,7); BCLC B,8 (53,3); BCLC C, 3 (20,0)	SIRT: preživetje brez napredovanja bolezni = 3,6 mesecev (95 % IZ: 2,3–6,2); 6 mesečna stopnja preživetja = 69,2 %; 1 letna stopnja preživetja = 46,2 % TACE: preživetje brez napredovanja bolezni: 3,7 mesecev (95 % IZ: 1,6–11,0); 6 mesečna stopnja preživetja = 86,7 %; 1 letna stopnja preživetje = 66,7 %
<b>Lau; Br J Cancer 1994</b>	Prospektivna, unicentrična	SIRT	18	Neresektabilni HCC (BCLC stadij ni podan)	Mediana celokupnega preživetja (P = 0,005): > 120 Gy = 12,9 mesecev; < 120 Gy = 6,0 mesecev
<b>Lau; Int J Rad Onc 1998</b>	Prospektivna, unicentrična	SIRT	71	Neresektabilni HCC, lokaliziran v jetrih, (stadij BCLC ni podan)	Mediana celokupnega preživetja = 9,4 mesecev
<b>Saxena; Intl J Surg 2014</b>	Retrospektivna, unicentrična	SIRT	45	Neresektabilni HCC	Mediana celokupnega preživetja = 27,7 mesecev.  Stopnja preživetja: po 6 mesecih = 74 %; po 1 letu = 62 %; po 2 letih = 50 %; po 3 letih = 26 %
<b>Chow; PLoS One 2014</b>	Odprta, enoskupinska, multicentrična, študija 2. faze	SIRT, nato sorafenib	29	BCLC B, n = 11; BCLC C, n = 18	Mediana preživetja brez napredovanja bolezni: BCLC B = 15,2 meseca (95 % IZ: 4,6 – ni bilo doseženo); BCLC C = 6,5 mesecev (95 % IZ = 3,5–9,1)  Mediana celokupnega preživetja: BCLC B = 20,3 mesecev (95 % IZ = 10,9 – ni bilo doseženo); BCLC C = 8,6 mesecev (95 % IZ: 5,6–14,2)

Avtor	Vrsta študije	Terapija	N	Stadij	Preživetje
<b>D'Avalo; Hepato-gastro- enterology 2009</b>	Retrospektivna, dvoskupinska, unicentrična	SIRT  Kontrola (konvencionalna terapija, eksperimentalna terapija ali brez terapije)	Terapija s SIRT: 35  Kontrolna skupina: 43	SIRT: BCLC B, 51 %; BCLC C, 46 %	SIRT: mediana celokupnega preživetja = 16 mesecev (P < 0,05); 1-letna stopnja preživetja = 67 %; 2-letna stopnja preživetja = 36 % Kontrola: mediana celokupnega preživetja: 8 mesecev, 1-letna stopnja preživetja = 35 %; 2-letna stopnja preživetja = 3 %
<b>Gabrielson; Front Oncol 2015</b>	Retrospektivna, unicentrična	SIRT	27	BCLC B, 3 (11 %); BCLC C, 24 (89 %)	Mediana preživetja brez napredovanja bolezni v jetrih 2,5 mesecev (95 % IZ: 1, 9–3, 1); Mediana celokupnega preživetja = 11,7 mesecev (95 % IZ: 6,6–16, 8)
<b>Golfieri; J Hepatol 2013</b>	Retrospektivna, dvoskupinska, multicentrična (ENRY)	SIRT  (I) pacienti starejši od 70 let (II) pacienti mlajši od 70 let	325  > 70 let: 128 < 70 let: 197	BCLC, n (%):  Starejši: BCLC A, 21 (16,4); BCLC B, 35 (27,3); BCLC C, 72 (56,3).  Mlajši: BCLC A, 31 (15,7); BCLC B, 52 (26,4); BCLC C, 111(56,3); BCLC D, 3 (1,5)	Mediana celokupnega preživetja (P = 0,94);  starejši = 14, 5 mesecev (95 % IZ: 10,6–16,8); mlajši = 12, 8 mesecev (95 % IZ: 10,8–17,9)
<b>Gramenzi; Liver Int 2015</b>	Retrospektivna, unicentrična	Sorafenib	137  Terapija s sorafenibom: 74	Sorafenib: BCLC B 53 %; BCLC C 47%	Sorafenib: celokupno preživetje = 14,4 mesecev (95 % IZ: 4,3–24,5); 1 letna stopnja preživetja = 52,1 %; 2 letna stopnja preživetja = 29,3 %; 3 letna stopnja preživetja = 14,7 %  SIRT: celokupno preživetje = 13,2 mesecev (95 % IZ: 6,1–20,2); 1 letna stopnja preživetja = 51,8 %; 2 letna stopnja preživetja = 27,8 %; 3 letna stopnja preživetja = 21,6 %
<b>Inárrairaegui; J Vasc Interv Radiol 2010</b>	Retrospektivna, unicentrična	SIRT	25	Neresektibilni HCC inmotnje portalnega pretoka (stadij BCLC ni bil podan)	Mediana celokupnega preživetja: 10 mesecev (95 % IZ: 6,6–13,3 mesecev)

## Vmesni in napredovali stadij

Pacienti v vmesnem stadiju hepatocelularnega karcinoma zaobjemajo raznoliko populacijo pacientov. Razlikujejo se po velikosti tumorja oz tumorskega bremena, jetrni funkciji in možnostih zdravljenja (14). Trenutno poteka več kliničnih študij, ki proučujejo uporabo metode SIRT kot monoterapijo, primerjajo jo s transarterijsko kemoembolizacijo ali sorafenibom ter preučujejo možnosti kombinirane terapije s sorafenibom. V študijah je tudi prikazano, da je BCLC stadij (Barcelona clinic liver cancer staging) pomemben napovedni dejavnik klinične učinkovitosti zdravljenja tudi v primeru selektivne intraarterijske radioembolizacije.

Kim in sod., so preučevali uporabo Y-90 mikrosfer na skupini 40 pacientov. Po 3 mesecih je bil delež odgovorov na zdravljenje in stopnja kontrole bolezni 57,5 % in 95 %. Stopnja kontrole bolezni predstavlja vsoto popolnih odzivov, delnih odzivov in stabilne bolezni. V tej skupini je bilo 90 % bolnikov s Child-Pugh-A stopnjo jetrne ciroze, 45 % BCLC-A, 47,5 % BCLC-B.

Povprečno celokupno 3-letno preživetje je bilo 75 %. Pri pacientih, ki so imeli stadij BCLC-B, pa je preživetje znašalo 50 % (15). SIRTACE, odprta randomizirana kontrolna pilotna študija, opravljena na skupini 28 evropskih bolnikov (32 % BCLC-A, 46 % BCLC-B), je demonstrirala delež delnih odzivov 30,8 % pri zdravljenju z radioembolizacijo in 13,3 % pri transarterijski kemoembolizaciji. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila primerljiva med obema skupinama, in sicer je znašala 3,6 mesecev za metodo SIRT in 3,7 mesecev za TACE. Pomembno je sicer še izpostaviti podatek, da so bili bolniki v povprečju zdravljeni z metodo TACE 3,4 krat, bolniki zdravljeni z radioembolizacijo pa le enkrat (16).

Prve študije, ki so se osredotočale na uporabo SIRT pri pacientih z vmesnim ali napredovalim hepatocelularnim karcinomom, so bile izvedene s strani Lau in sod. v 90. letih. 18 pacientov z inoperabilnim hepatocelularnim karcinomom je bilo zdravljenih z Y-90

mikrosferami v kliničnih študijah I. faze, 71 jih je bilo zdravljenih v študijah II. faze. Izsledki teh dveh raziskav so bili, da so imeli pacienti mediano celokupnega preživetja od 5,2 do 12,9 mesecev, stranski učinki terapije pa so bili obvladljivi (17, 18). Gramenzi in sod. so kasneje retrospektivno opravili študijo na 137 italijanskih pacientih s hepatocelularnim karcinomom vmesne in napredovale faze, ki so bili zdravljeni bodisi s selektivno intraarterijsko radioembolizacijo (n = 69; BCLC-B/C = 41 %/59 %) ali sorafenibom (n = 74; BCLC-B/C = 53 %/47 %). Mediana celokupnega preživetja in 3-letno preživetje je bilo primerljivo med obema skupinama: pri sorafenibu je znašalo 14,4 meseca in 14,7 %, pri bolnikih zdravljenih z Y-90 pa 13,2 meseca in 21,6 %. Pacienti s stadijem BCLC-B, zdravljeni s sorafenibom ali metodo SIRT, so imeli mediano celokupnega preživetja 20,4 mesecev in 22,1 mesec (19).

Odprta, enoskupinska študija II. faze, ki jo je opravil Chow in sod., je ocenjevala pomen zaporedne administracije Y-90 mikrosfer in sorafeniba. Pomen BCLC stadija na izide zdravljenja je bil zopet prikazan tudi v tej študiji. 29 pacientov (38 % BCLC B, 62 % BCLC C) je prvo imelo opravljeno radioembolizacijo, nato so po 2 tednih začeli s prejemanjem sorafeniba 400 mg 2 x dnevno. Povprečni delež odgovorov je znašal 25 % za celo skupino, pacienti z BCLC-B stadijem pa so imeli delež odgovorov 46 %. Nadalje, mediana celokupnega preživetja je bila 20, 3 meseca pri pacientih v BCLC-B stadiju ter 8,6 mesecev v BCLC-C stadiju. Ti izsledki kažejo, da je odziv na terapijo boljši v zgodnejših fazah bolezni, ne glede na način zdravljenja (20).

Podobne opazovane vrednosti celokupnega preživetja, vidne na študijah Gramenzija in Chowa, zahtevajo za natančnejšo opredelitev več dodatnih obsežnejših prospektivnih študij. Potrebno je ugotoviti učinkovitost terapije bodisi z uporabo radioembolizacije ali sorafeniba, ali pa uporabo teh dveh terapij v kombinaciji.

SORAMIC (NCT01126645) je v letu 2017 zaključena klinična študija II. faze, bazirana iz nemške Univerze v Magdeburgu. Ocenjevala je učinek zdravljenja pri

pacientih s HCC-jem s stadiji BCLC A-C z različnim metodami. V kurativni skupini so pacienti zdravljeni z radiofrekvenčno ablacijo, ki ji sledi uporaba sorafeniba ali placeba. Skupina paliativnih pacientov je zdravljena ali s sorafenibom ali pa s selektivno intraarterijsko radioembolizacijo z Y-90, ki ji sledi uporaba sorafeniba. V študijo so bili vključeni pacienti v vmesnem stadiju bolezni, ki so bili slabi kandidati za TACE ali pa je prišlo do progressa po TACE in pacienti v napredovalim stadiju bolezni. Primarni cilj študije je celokupno preživetje; sekundarni cilj pa čas do ponovitve bolezni in uporabnost magnetno resonančnega slikanja (MRI) z uporabo kontrastnega sredstva Primovist v primerjavi s računalniško tomografijo. Raziskava je bila zaključena v letu 2017 (6). Predhodno objavljeni rezultati prvih 40 pacientov iz študije SORAMIC kažejo, da so pacienti podobno prenašali terapijo s sorafenibom v primerjavi s kombinirano uporabo sorafeniba in radioembolizacije (21).

## Napredovala faza

Večina podatkov o pomenu selektivne intraarterijske radioembolizacije pri pacientih z napredovalim HCC izvira iz evropskih ustanov. Leta 2006 so Sangro in sod., objavili rezultate uporabe metode SIRT v skupini 24 pacientov z napredovalim HCC-jem. Nadzor bolezni je bil dosežen v 100 %, odziv na zdravljenje je bil prisoten pri 23,8 %. Ta raziskovalna skupina je kot prva izpostavila pomen kriterijev za selekcijo pacientov za zdravljenje z radioembolizacijo ter pomen pravilnega doziranja mikrosfer. Pacienti s pridruženo cirozo zahtevajo namreč drugačno obravnavo kot tisti brez ciroze zaradi različnega pojavljanja stranskih učinkov terapije (23).

Ista raziskovalna skupina je kasneje retrospektivno primerjala učinek radioembolizacije na preživetje. Kontrolno skupino so sestavljali pacienti z neresektabilnim HCC-jem (BCLC B-C), ki so bili bodisi aktivno ali paliativno zdravljeni. Aktivno zdravljenje je vključevalo terapijo s sorafenibom ali metodo TACE. V skupini 78 pacientov je 35 (45 %) pacientov bilo zdravljeno s selektivno intraarterijsko radioembolizacijo, 43 (55 %) pa je bilo v kontrolni skupini. Rezultati

avtorjev so pokazali, da je bila mediana preživetja značilno višja v pacientih zdravljenih z radioembolizacijo (16 mesecev) v primerjavi s kontrolno skupino (8 mesecev). Razlike v preživetju so bile opazne tudi, kadar se je v obzir dodatno vzela prisotnost ciroze, bolezni v obeh lobusih, multinodularne bolezni ali vraščanja v žile (24).

Naslednja raziskava zgoraj omenjenih raziskovalcev je preučevala uporabo radioembolizacije pri 25 pacientih z neresektabilnim HCC-jem in trombozo portalne vene. Sočasna prisotnost tromboze portalne vene je pogosto relativna kontraindikacija za druge katetrsko-vodene lokoregionalne terapije, kot je npr. kemoembolizacija. Nadzor bolezni je bil dosežen v 50 % bolnikov po 6 mesecih, dosežena mediana preživetja je bila 10 mesecev z minimalnimi stranskimi učinki (25). Mediana celokupnega preživetja v kontrolni skupini je bila ob sočasni trombozi portalne vene 2,7 mesecev (26).

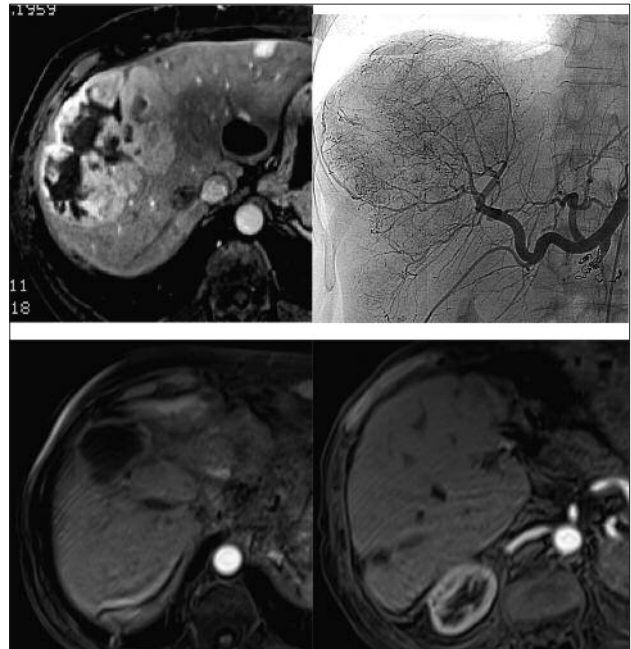
Ista skupina avtorjev je osnovala študijo ENRY (European Network on Radioembolization with Y-90 resin microspheres). Iz baze podatkov osmih evropskih centrov se je retrospektivno raziskoval vpliv terapije s selektivno intraarterijsko radioembolizacijo pri 325 pacientih z neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom (56 % s stadijem BCLC-C). Ugotovitve so bile, da stadij BCLC, prisotnost ascitesa in tumorsko breme vplivajo na preživetje, med tem ko starost ni bila pomemben dejavnik. Starejši pacienti (> 70 let), kjer je bil opravljen SIRT, so imeli primerljivo preživetje kot mlajši pacienti (starejši-mediana 14,5 mesecev, 95 % interval zaupanja: 10,6–16,8 mesecev; mlajši-mediana 12,8 mesecev, 95 % interval zaupanja: 10,8–17,9 mesecev) (27).

Izsledki kliničnih raziskav in klinične izkušnje so sprožili izvedbo multicentrične študije 3. faze SARAH (NCT01482442). SARAH je prva prospektivna raziskava, kjer se direktno primerja sorafenib s radioembolizacijo z Y-90 pri pacientih z napredovalim HCC. V njo je bilo vključenih 459 pacientov z lokalno napredovalim ali inoperabilnim hepatocelularnim karcinomom, kjer ni bilo odziva na druge

načine zdravljenja ali je bila dva krat neuspešno opravljena transarterijska kemoembolizacija. 237 pacientov v študiji je bilo zdravljeno z radioembolizacijo z mikrosferami z itrijem-90, 222 pa je prejelo sorafenib 2 x 400 mg p.o. dnevno, tj. trenutno uveljavljeno metodo zdravljenja napredovalega HCC (30). Na mednarodnem kongresu o jetrih 2017 so bili predstavljeni izsledki študije SARAH. Pri bolnikih zdravljenih s sorafenibom je bilo opisanih 2837 stranskih učinkov zdravljenja, od tega je bilo 411 hudih ali življenjsko ogrožajočih stranskih učinkov (gradus 3 ali višje). V skupini zdravljeni z radioembolizacijo je bilo opisanih 1297 stranskih učinkov, 230 jih je bilo gradus 3 ali višje. Stranski učinki so se pojavili v 94 % bolnikov (n = 203) zdravljenih s sorafenibom, od tega so se resni stranski učinki pojavili v 63 % (n = 136). Od pacientov, ki so imeli opravljeno radioembolizacijo, je 76 % (n = 173) pacientov imelo stranske efekte, resni stranski učinki so bili prisotni v 40,7 % (n = 92). Kakovost življenja, ocenjena po vprašalniku Global Health Status scale of the EORTC QLC-C30, je bila značilno boljša pri pacientih, kjer je bila opravljena radioembolizacija. Radioembolizacija je učinkoviteje zavirala progres hepatocelularnega karcinoma in so jo obenem bolniki signifikantno bolje prenašali s statistično manj stranskimi učinki in boljšo kvaliteto življenja v primerjavi s sorafenibom, vendar sta obe metodi zdravljenja imeli primerljivo preživetje brez napredovanja bolezni. Mediana celokupnega preživetja je bila primerljiva v obeh skupinah in je znašala 9,9 mesecev v skupini zdravljeni z radioembolizacijo ter 9,9 mesecev v skupini zdravljeni s sorafenibom.

Rezultati raziskave SIRveNIB (NCT01135056), študije III. faze pri bolnikih iz tihomorskega področja in Azije, so bili objavljeni konec leta 2017. Predmet raziskave je bila učinkovitost zdravljenja pacientov z lokalno napredovalo boleznijo (BCLC-B ali BCLC-C brez bolezni zunaj jeter, skupina 360 bolnikov) z radioembolizacijo z mikrosferami z Y-90 v primerjavi s sorafenibom. Študija je pokazala, da v obeh skupinah ni bilo bistvene razlike v celokupnem preživetju, so pa bolniki zdravljeni z metodo SIRT bolj prenašali zdravljenje in so imeli manjše število stranskih učinkov, ki so bili tudi blažji. Ta skupina je prav tako

imela daljše preživetje brez napredovanja bolezni in čas do progressa bolezni (tako v jetrih kot v celotnem telesu) (19). Rezultati so primerljivi z rezultati SARAH raziskave.



*Slika 1. SIRT: selektivna intraarterijska radioembolizacija. Hepatocelični karcinom v srednjem stadiju bolezni. 54 let stara ženska s Child A cirozo jeter in 4 lezije v desnih in levih jetrih, največja premera 12 cm. a) Hipervaskularni leziji v arterijski fazi CT preiskave jeter, b) angiogram, opravljen v sklopu metode SIRT pred vbrizganjem mikrosfer z itrijem 90 v desna jetra, (vidna je embolizacija gastroduodenalne arterije). c in d) MR narejen 47 mesecev po opravljenih treh ciklikih terapije z metodo SIRT: avgust 2013, marec 2015 in februar 2016; na mestu karcinoma je vidno majhno avitalno področje radiacijske nekroze – popolni odgovor*

## Kakovost življenja

Število raziskav o kakovosti življenja pacientov s HCC, ki so bili zdravljeni z metodo SIRT, ni veliko a postopoma narašča. Kolligs in sod. so primerjali z zdravjem povezano kakovost življenja (ang. health-related quality of life- HR-QOL) pri 18 bolnikih z neresektabilnim HCC, kjer je bila ena skupina zdravljena s transarterijsko kemoembolizacijo, druga pa z radioembolizacijo. Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v kakovosti življenja po 12 tednih zdravljenja na osnovi vprašalnika FACT-Hep (16). Chow in sod.

so ocenjevali kakovost z EQ-5D indeksom pri 18 pacientih s HCC, BCLC stadij C, ki so bili v obdobju 3 let zaporedno zdravljeni s sorafenibom in radioembolizacijo (20). Kakovost življenja ocenjena s tem indeksom je bila višja v tej skupini kot v primerjavi z izhodiščnimi skupinami.

Trenutno imamo največ podatkov o kakovosti življenja iz zgoraj omenjenih študij SARA in SIRveNIB, ki sta pokazali statistično boljše kakovost življenja pri pacientih, zdravljenih z metodo SIRT (5).

### **Varnost pri zdravljenju z mikrosferami z Y-90**

Kadar postopek radioembolizacije poteka optimalno prenaša ta način zdravljenja večina pacientov relativno dobro. Pojavijo se lahko utrujenost, vročina ter občasno simptomi in znaki povezani s prebavnim sistemom, kot so slabost in bruhanje, bolečine v trebuhu ali pa blago do zmerno zvišane vrednosti jetrnih encimov (3, 27, 29). Hudi in življenjsko ogrožajoči stranski učinki so redki. Povezani so bodisi z odpovedjo jeter ali okužbo po radioembolizaciji (29). Razjede gastrointestinalnega trakta so bile opisovane in naj bi bile posledica neprimerne embolizacije netačnih žil pred samim postopkom radioembolizacije. Od interventnih radiologov se pričakuje, da pravilno ocenijo in prepoznajo variacije v žilni anatomiji in embolizirajo z uporabo žičk ustrezne netačne žile v obdobju pred samo selektivno radioembolizacijo. Razjede na prebavilih se v izkušenih centrih pojavljajo v manj kot 2 %. Rodriguez-Lago in sod. so v populaciji 379 bolnikov s primarnim ali sekundarnim tumorjem jeter, zdravljenih z radioembolizacijo, opisali 6 (1,5 %) primerov razjed na prebavnem traktu (30). Podobno so Golfieri in sod. v skupini 325 bolnikov z neresektibilnim HCC imeli 6 (1,8 %) primerov ulceracij na prebavilih (27).

Z radioembolizacijo sprožena bolezen jeter (REILD-radioembolization induced liver disease) je ena od vrst okvare jeter, povzročena s sevanjem, in je eden od najpomembnejših možnih zapletov zdravljenja z metodo SIRT. Simptomi in znaki v REILD-u se pojavijo eden

do dva meseca po zdravljenju z radioembolizacijo in vključujejo zlatenico, ascites ter disfunkcijo jeter (31). Kljub vsemu je to redek zaplet, ki je bil opisan v 0 do 8 % pri pacientih, zdravljenih z radioembolizacijo zaradi primarnih ali sekundarnih tumorjev jeter (3, 19, 27, 32, 33).

REILD je praviloma prehodni pojav in večina prizadetih pacientov ustrezno okreva že s simptomatskimi ukrepi. Ustrezno odmerjanje mikrosfer z Y-90, farmakološka profilaksa s steroidi in ursodeoksiholno kislino ter primerna izbira pacientov so izrednega pomena, saj je REILD eden od redkih vzrokov smrti, povezane z radioembolizacijo (0,5 %) (34, 35).

Možnost pojava REILD-a je višja pri pacientih, kjer so zdravljeni celotna jetra znotraj ene obravnave, kadar se uporablja zastarela empirična formula za doziranje sevanja z mikrosferami ali kadar se ne upošteva zmanjšanje doze zaradi ciroze ali predhodnega zdravljenja s kemoterapijo (36).

### **ZAKLJUČEK**

Obravnava pacientov s hepatocelularnim karcinomom zahteva multimodalni pristop in pomembno vlogo v zdravljenju ima interventna onkologija. Selektivna intraarterijska radioembolizacija z itrijem 90 je obetajoča oblika zdravljenja, ki se vedno pogosteje uporablja pri pacientih v zgodnjem, vmesnem in napredovalem stadiju bolezni. Stranski učinki so redki in vključujejo utrujenost, bolečino v trebuhu, slabost in bruhanje. Hudi in življenjsko ogrožajoči stranski učinki, kot so razjede na prebavilih in REILD so redki. Z naraščanjem števila prospektivnih, randomiziranih, multicentričnih študij dobivamo vedno več informacij, o natančni vlogi radioembolizacije pri pacientih s hepatocelularnim karcinomom.

## Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers V 1.2016. Nccn. 2015.
2. Popovič P, Štabuc M, Dežman R, Garbajs M. Slikovna diagnostika in interventni posegi pri boleznih prebavil. Imaging and interventional procedures in gastroenterology. *Gastroenterolog (Ljublj.)*, junij, 2013, letn. 17, 50–62.
3. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for Radioembolization of Hepatic Malignancies Using Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy: A Consensus Panel Report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):13–23.
4. Garbajs M, Dežman R, Rus-Gadžijev B, Leban A, Popovič P. Merila za oceno odgovora tumorjev na zdravljenje v onkološki slikovni diagnostiki = Tumor response criteria in oncologic imaging. *Gastroenterolog*, jan. 2016, letn. 20, št. 1, 78–85.
5. Vilgrain V, Bouattour M, Sibert A, Lebtahi R, Ronot M, Pageaux G-P, et al. SARAH: a randomised controlled trial comparing efficacy and safety of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 microspheres) and sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;;66(1):S85–6.
6. U.S. National Institutes of Health. Sorafenib and Microtherapy Guided by Primovist Enhanced MRI in Patients With Inoperable Liver Cancer (SORAMIC):ClinicalTrials.gov [Internet]. 2015 [citirano 2018 Apr 26].
7. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: A state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: Part 2: Special topics. Vol. 17, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006; 1425–39.
8. Lewandowski RJ, Salem R. Yttrium-90 Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Disease to the Liver. *Semin Intervent Radiol.* 2006;23(1):64–72.
9. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Kulik L, et al. Radioembolization with 90Y microspheres: Angiographic and technical considerations. Vol. 30, *Cardio Vascular and Interventional Radiology*. 2007; 571–92.
10. Iñárraegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):594–601.
11. Pardo F. Radioembolization of liver metastases. A bridge to surgery 5th international workshop on the treatment of hepatic and lung metastases of colorectal carcinoma November 12–13. Barcelona, Spain 2015.
12. Bouazza F, Poncelet A, Garcia CA, Delatte P, Engelhom JL, Galdon MG, et al. Radioembolisation and portal vein embolization before resection of large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015;21(32):9666–70.
13. Bishay V, Edwards M, Lo G, Patel RS, Fischman AM, Kim E, et al. Hypertrophy of future liver remnant in unresectable liver cancer following radioembolization with resin microspheres. *J Vasc Interv Radiol [Internet].* 2015;26(2):S91.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Vol. 53, *Hepatology.* 2011; 1020–2.
15. Kim DY, Park BJ, Kim YH, Han KH, Cho SB, Cho KR, et al. Radioembolization with Yttrium-90 resin microspheres in hepatocellular carcinoma: A multicenter prospective study. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 2015;38(5):495–501.
16. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñárraegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int [Internet].* 2015;35(6):1715–21.
17. Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NWY, Chan M, Lin J, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: A phase I and II study. *Br J Cancer.* 1994;70(5):994–9.
18. Lau WY, Ho S, Leung TWT, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(3):583–92.
19. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: A cohort study with propensity score analysis. *Liver Int.* 2015;35(3):1036–47.
20. Chow PK, Poon DY, Khin MW, Singh H, Han HS, Goh AS, et al. Multicenter phase II study of sequential radioembolization-sorafenib therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *PLoS One [Internet].* 2014;9(3):e90909.
21. Rieke J, Bulla K, Kolligs F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro B, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: Analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int.* 2015;35(2):620–6.
22. U.S. National Institutes of Health. Study to Compare Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) Versus Sorafenib in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) (SIRveNIB): ClinicalTrials.gov [Internet]. 2014 [citirano 2018 Apr 26]. Internetna povezava: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01135056>
23. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martínez-Cuesta A, Benito A, Rodríguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):792–800.
24. D'Avola D, Iñárraegui M, Bilbao JI, Martínez-Cuesta A, Alegre F, Herrero JI, et al. A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology [Internet].* 2009;56:1683–8.
25. Iarraegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8):1205–12.
26. Llovet JM, Bustamante J, Castells a, Vilana R, Ayuso MDC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology [Internet].* 1999;29(1):62–7.

27. Golfieri R, Bilbao JI, Carpanese L, Cianni R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59(4):753–61.
28. U.S. National Institutes of Health. 90Y transarterial radioembolization (TARE) plus gemcitabine and cisplatin in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: ClinicalTrials.gov [Internet]. 2016 [citirano 2018 Apr 26].
29. Piana PM, Gonsalves CF, Sato T, Anne PR, McCann JW, Bar Ad V, et al. Toxicities after radioembolization with yttrium-90 SIR-spheres: Incidence and contributing risk factors at a single center. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(10):1373–9.
30. Rodríguez-Lago I, Carretero C, Herráiz M, Subtil JC, Betés M, Rodríguez-Fraile M, et al. Long-term follow-up study of gastroduodenal lesions after radioembolization of hepatic tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19(19):2935–40.
31. Lam MGEH, Louie JD, Iagaru AH, Goris ML, Sze DY. Safety of repeated yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(5):1320–8.
32. Zarva A, Mohnike K, Damm R, Ruf J, Seidensticker R, Ulrich G, et al. Safety of Repeated Radioembolizations in Patients with Advanced Primary and Secondary Liver Tumors and Progressive Disease After First Selective Internal Radiotherapy. *J Nucl Med [Internet].* 2014;55(3):360–6.
33. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology.* 2011;54(3):868–78.
34. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodríguez J, Sola I, Martínez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: Description and possible risk factors. *Cancer.* 2008;112(7):1538–46.
35. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñárraeraegui M, Bilbao JI, Rodríguez-Fraile M, Rodríguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology.* 2013;57(3):1078–87.
36. Wang EA, Broadwell SR, Bellavia RJ, Stein JP. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Vol. 8, *Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2017;. 266–78.