



## STOWARZYSZENIE PACJENTÓW I OSÓB WSPIERAJĄCYCH CHORYCH NA GUZY NEUROENDOKRYNNE Z SIEDZIBĄ W WARSZAWIE

02-507 Warszawa, Puławska Tel.22 508 13 33 fax:22 508 13 30

[www.rakowiak.pl](http://www.rakowiak.pl) e-mail [rakowiak@rakowiak.pl](mailto:rakowiak@rakowiak.pl)

### **„Podstawy Mikroterapii w guzach/nowotworach neuroendokrynych (NET/NEN)”.**

**Dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła**

Mikroterapia obejmuje szereg mało inwazyjnych metod terapeutycznych, głównie z dziedziny radiologii interwencyjnej, ale z szerokim wykorzystaniem elementów terapii ablacyjnej (termicznej oraz nietermicznej), dotętnicznej chemioterapii (TACE – transarterial chemotherapy), medycyny nuklearnej oraz brachyterapii. „Mikroterapia” jest pojęciem scalającym tego typu procedury. Samo leczenie za pomocą technik ablacyjnych osiąga się przez lokalną cytoredukcję tkanki guza z wykorzystaniem np. energii cieplnej (koagulacją termiczną) przykładem tego typu leczenia jest ablacja RF (radiofrequency), z użyciem odpowiednich prądów o wysokiej częstotliwości. Kolejną techniką jest wykorzystanie podobnej termicznej ablacji przy użyciu mikrofal (microwave) lub niszczenie tkanek guza za pomocą światła lasera. Wszystkie powyższe metody niszczenia komórek guza wykorzystują energię cieplną, w celu destrukcji (niszczenie guza przez koagulację temperaturą jego komórek zwykle osiągnięta temperatura jest na poziomie 80-85 stopni Celsjusza). W dalszym postępowaniu kluczowe znaczenie mają obrazowe badania kontrolne, służące ocenie skuteczności zabiegu oraz ocena kliniczna chorego podczas wizyt kontrolnych skuteczności prowadzonego leczenia. Jest to standard postępowania onkologicznego. Preferowaną metodą jest wykorzystanie w badaniach rezonansu magnetycznego (MR) częściej niż tomografii komputerowej (TK). Ze względu na możliwość częstego wykorzystania badania MR niż TK, z uwagi brak działania promieniowania jonizującego, jakim obdarzone jest badanie TK oraz dodatkowo uniknięcia działania niepożądanego podawanego dożylnie środka kontrastowego w TK, którego objętość oraz skład ma niekorzystny wpływ na nerki. Pod tym względem potencjalne działania niepożądane MR są znacznie mniej nasilone. W przypadku braku możliwości wykorzystania MR standardowym postępowaniem jest oczywiście badanie TK, z uwagi na jego łatwość i szybkość wykonania. Badanie to oczywiście powinno być wykonane w celu oceny całego człowieka w przypadku oceny stadium zaawansowania, gdzie poszukujemy ognisk w znacznie większym zakresie praktycznie od podstawy głowy do pachwin w TK natomiast tylko wybrane fragmenty ciała są badane w MR.

Procedury mikroterapii mogą w przyszłości mieć szerokie zastosowanie z uwagi na redukcję potencjalnych kosztów związanych z hospitalizacją. Generalnie duża część tych procedur może być wykonywana przy minimalnym pobycie chorych w szpitalu, co wiąże się z efektywną dystrybucją środków społecznych także prywatnej służby zdrowia. Poniżej zamieszczono opisy rodzajów mikroterapii wykorzystywane obecnie w klinice oraz procedury będące w trakcie badań klinicznych.

### **Ablacja - Procedury termiczne:**

Procedura tego typu ma na celu wyleczenie chorego z nowotworu, czyli jest z zamiarem radykalnego usunięcia zmiany/zmian, podobnie jak chirurgia dążąca do eliminacji guza/guzów przez całkowite wycięcie zmiany nowotworowej najczęściej z wątroby. Radiolog interwencyjny wykonujący te procedury może zniszczyć wszystkie komórki nowotworu, poprzez destrukcję zmiany/zmian ogniskowych łącznie z marginesem przyległej zdrowej tkanki w celu osiągnięcia tzw. „czystości” onkologicznej. W ocenie patologicznej oceniający patolog w badaniu pod mikroskopem stwierdza brak utkania nowotworowego w preparacie badanym po zabiegu operacyjnym.

W przypadku wykorzystania technik termoablacyjnych, brak jest takiej możliwości, ale z uwagi na uwzględnienie marginesu zdrowych tkanek, przy prawidłowo wykonanym zabiegu, procedura taka może być uważana jako resekcja całkowita (R0). W przypadku niecałkowitego usunięcia nowotworu i widocznej tylko przez patologię pod mikroskopem tkanki resztkowej guza, mówimy wówczas o resekcji nowotworu R1, gdzie operujący chirurg operuje z zamiarem całkowitego uwolnienia chorego z nowotworu i dopiero opisujący badanie patolog pod mikroskopem jest w stanie stwierdzić potencjalnie pozostawioną resztkową masę guza. W przypadku braku możliwości usunięcia guza przez chirurga w całości i pozostawienia jego części już w trakcie zabiegu operacyjnego chirurg ocenia radykalności zabiegu jako niecałkowity czyli resekcja (R2). Dlatego ważne jest, aby procedury ablacji wykonywane były w guzach o odpowiedniej wielkości, zbyt duża wyjściowa wielkość (masa) guza, może być przyczyną niecałkowitego usunięcia. Zwykle procedury ablacyjne dotyczą zmian ogniskowych do max. średnicy do 4 cm w przypadku pojedynczej zmiany, oraz których ilość jest nie większa niż 4, których max wielkość nie powinna przekraczać 3cm wielkości. Przy zmianach o większej średnicy lub powyżej liczby progowej skuteczność zabiegu dramatycznie spada.

Termoablacja – (Ablacja RF) z użyciem elektrod wykorzystujących prąd o częstotliwości radiowej (radiofrequency, RF), który generuje ciepło uszkadzając komórki zmiany. Np. przy guzach wątroby możliwa jest skuteczność 80% równa skuteczności chirurgii. Po zabiegu pozostaje blizna oraz obszar martwicy rozplywnej, w której może dochodzić do wzmocnienia w badaniu TK i/lub MR po podaniu i.v. środka kontrastowego, głównie na jej obrzeżu, co może być mylnie interpretowane jako niecałkowite wyleczenie z pozostawieniem marginesu zkoagulowanych „ugotowanych” komórek.

Ablacja mikrofalowa - cienka antena będąca emiterym mikrofal elektromagnetycznej jest umieszczona bezpośrednio w obrębie guza, co powoduje zwiększone tarcie molekuł generujące ciepło; następuje koagulacyjna martwica (nekroza) guza, podobnie jak w termoablacji RF. Zastosowanie w terapii pierwotnych i wtórnych zmian wątroby, płuc, nerek, nadnerczy i przerzutów do kości.

Ablacja laserem - terapia fotodynamiczna: efekt cytotoksyczny wiąże się z wytwarzaniem przez wzbudzone światłem fotouczulacz rodnioków tlenowych. Prowadzi to do śmierci komórek nowotworowych w procesie martwicy. Ogromną zaletą terapii fotodynamicznej jest jej wybiórcze działanie na komórki nowotworowe.

### **Procedury ablacyjne nietermiczne:**

Elektroporacja - pod wpływem pola elektromagnetycznego otwierane są kanały pomiędzy błonami komórkowymi, prowadzące do niekontrolowanego przepływu jonów sodu, potasu, wapnia, magnezu, chlorków oraz fosforanów i inne, co zaburza homeostazę komórkową, czyli równowagę środowiska wewnątrzkomórkowego oraz zewnątrzkomórkowego, prowadząc do wygenerowania śmierci komórki, jeśli następują trwałe uszkodzenia w obrębie kanałów i błon komórkowych..

Metoda nieodwracalnej elektroporacji powoduje nieodwracalną destrukcję błon i trwałe otwarcie kanałów (porów) komórkowych co doprowadza do niekontrolowanego przepływu jonów. Pozwala na niezwykle precyzyjne określanie obszarów w których następuje programowana śmierć komórek nowotworowych i tych, które pozostają nieuszkodzone. Metoda ta wydaje się wartościowa z uwagi na możliwość niszczenia zmian tuż przy naczyńiach krwionośnych, przewodach żółciowych, czy w oskrzelach nie podnosząc temperatury tkanek, co jest głównym ograniczeniem w przypadku użycia metod termicznych niszczenia guza w/w okolic. Niestety w Polsce ta metoda obecnie nie jest dostępna.

### **Brachyterapia**

Jest to kolejna metoda lokalnej cytoredukcji guza (lokalnego niszczenia masy guza) za pomocą wysokiej energii promieniowania gamma. Terapia tego typu jest z użyciem źródeł irydu-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ), w postaci tzw. brachyterapii wysoko dawkowej (ang. high dose rate – HDR). Każdorazowo z wykonywaną dozymetrią 3D celem oceny maksymalnej dawki dla guza oraz tolerowanej dawki przez tkanki przyległe oraz narządy sąsiednie. W celu wprowadzenia materiału promieniotwórczego do guza wykonuje się nakłucie i zafiksowanie odpowiednich cewników pod kontrolą TK, wykonując całą procedurę w czasie rzeczywistym, stale obserwując na monitorze, gdzie znajduje się igła i dokonuje się ewentualnej korekty jej położenia. Z uwagi na prowadzenie pod kontrolą TK wkłucia do guza, tego typu procedura jest prowadzona z ogromną precyzją. Nie wykorzystujemy tu unaczynienia guza a jedynie wprowadzone do masy guza cienkich cewników. Następnie wprowadzamy przewodniki ze specjalnego aparatu do brachyterapii, które mają wbudowane źródło promieniowania gamma. Po odpowiednim czasowym ufiksowaniu następuje niszczenie komórek nowotworowych w obrębie zasięgu promieniowania gamma. Zasięg określa się na podstawie wcześniejszego modelowania dozymetrycznego przez fizyków medycznych oraz zatwierdzenie przez lekarza radioterapeutę. Należy podkreślić, że skuteczność brachyterapii pod kontrolą TK jest niezależna od położenia dużych naczyń czy innych struktur jak drogi żółciowe etc, oraz praktycznie nie istnieje górna granica wielkości guza w obrębie wątroby mogąca być poddana leczeniu tą metodą, z uwagi na możliwość frakcjonowania dawki w czasie kolejnych sesji terapeutycznych. Dodatkowo procedura ta, nie jest limitowana ilością ognisk oraz innych ograniczeń anatomicznych jak wnęka naczyniowa, przyległe inne życiowe organy czy struktury. W przedstawionej postaci nie jest jeszcze stosowana w Polsce.

## Techniki naczyniowe

Generalnie tego typu zabieg stosowany jest w przypadku zajęcia wątroby, czy to w przypadku guzów pierwotnych wątroby jak i przerzutów do wątroby, kiedy dominujący proces chorobowy jest zlokalizowany właśnie w tym narządzie. Wątroba jest organem, w którym najczęściej znajdowane są przerzuty w rozsianych procesach nowotworowych. Z uwagi na naczynia układu wrotnego wątroby przerzuty do wątroby spotykane są u 60 do 80% chorych z rakiem jelita grubego, dodatkowo znaczący odsetek chorych z rakiem trzustki, sutka i żołądka w ciągu swego naturalnego rozwoju daje przerzuty do wątroby. U większości chorych z rakami neuroendokrynnymi o typie GEP-NET występują również przerzuty do wątroby, w ciągu swego naturalnego rozwoju, a często jest to pierwszy objaw obecności tego typu nowotworu. Przerzuty do wątroby guzów złośliwych pochodzących z innych narządów występują około 20-krotnie częściej niż pierwotne nowotwory wątroby. Najczęściej tak jak wspomniano powyżej, obserwuje się je w przebiegu raka jelita grubego i odbytnicy (ok. 20–30% chorych) oraz w przypadku nowotworów neuroendokrynnych, z których zdecydowana większość daje przerzuty do wątroby. Często spotykane są przerzuty do wątroby w przypadku nowotworów jelita cienkiego tzw. midgut, gdzie w wielu przypadkach są dopiero pierwszym objawem procesu chorobowego. Równie często tego typu zmiany widoczne są w przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki, jelita grubego oraz w ogniskach o nieustalonym pochodzeniu, gdzie głównie przerzuty do wątroby stanowią izolowaną chorobę bez punktu wyjścia procesu nowotworowego.

Opcją terapeutyczną dla chorych z przerzutami do wątroby jest resekcja chirurgiczna możliwa do wykonania tylko u ok. 20-30% dająca 5 letnie przeżycie na poziomie 30-35%. Niestety u ok. 75-80% chorych po zabiegach chirurgicznych dochodzi do nawrotu choroby w wątrobie oraz zwykle jej dalszej szybkiej progresji wielkości jak również ilości ognisk w wątrobie.

Przerzuty do wątroby nowotworów innych niż rak jelita grubego i guzów neuroendokrynnych są z reguły objawem uogólnionej choroby nowotworowej. W nielicznych przypadkach zmiany pojedyncze, które ujawniły się późno po wycięciu guza pierwotnego, należy oczywiście rozpatrywać możliwości leczenia chirurgicznego. Sytuacja taka zdarza się najczęściej u chorych na raka nerki, raka piersi i niekiedy czerniaka. Dobre wyniki leczenia resekcją przerzutów do wątroby innych nowotworów (np. raka żołądka) zdarzają się niezmiernie rzadko.

Kolejną dużą grupą, w której problemem są przerzuty do wątroby, która to grupa zwykle nie reaguje na standardowe leczenie onkologiczne to chorzy na nowotwór neuroendokrynnny. Częstość występowania nowotworów/guzów neuroendokrynnych (NEN/NET) wynosi około 21 przypadków na 1 milion na rok. Synchroniczne przerzuty występują u ok. 75% chorych na GEP-NET a metachroniczne także u ok. 70% po zabiegach radykalnych. Nawet w przypadku mnogich i rozległych zmian czas przeżycia chorego może być długi, chociaż chorzy często mają nieprzyjemne dolegliwości (kurczowe bóle, biegunki, skurcze oskrzeli, wyżki ciśnienia, zaczerwienienie twarzy). W przypadkach takich przerzutów często jest możliwa tylko częściowa resekcja zmiany pierwotnej, która jest postępowaniem usprawiedliwionym ze względu na możliwość zredukowania objawów klinicznych. Leczenie chirurgiczne powinno być łączone z leczeniem farmakologicznym (bioterapia) i radioizotopowym.

Kwalifikacja do zabiegów dotętniczego podania chemioterapeutyku (TACE) czy radioizotopu (radioembolizacji - RE) obejmuje wszystkie te przypadki chorych, u których brak jest możliwości leczenia chirurgicznego, lokalnego leczenia ablacyjnego, następnie przy braku skuteczności standardowej chemioterapii lub przy jej nietolerancji. Po zakończonej systemowej chemioterapii rozpoczęcie TACE lub RE może być wykonane po minimum 4-6 tygodniach. Pacjenci kwalifikowani do TACE-DEB lub RE powinni być w zadawalającym stanie klinicznym oraz spełniać określone kryteria opisane w niniejszym projekcie. Szczególnie wnikliwie należy ocenić obecność potencjalnych ognisk pozawątrobowych. Możliwość wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (OS) jak również wydłużenie czasu do wystąpienia progresji (PFS) jest głównym czynnikiem warunkującym skuteczność terapii.

W terapii guzów przerzutowych wątroby zawiesinę radioaktywnych mikrosfer (RE), jak również zawiesinę mikrosfer z implantowanym chemioterapeutykiem (irinotecan) (TACE-DEB), podaje się przez cewnik bezpośrednio do tętnicy wątrobowej. Taki sposób podania pozwala uniknąć napromieniowania innych, zdrowych organów oraz całego ciała pacjenta w przypadku RE oraz ogranicza toksyczność chemioterapii z racji miejscowego jej podania o osiągnięcia znacznej koncentracji terapeutycznej w narządzie docelowym (wątroba).

Główną zaletą technik embolizacyjnych zarówno radioembolizacji (RE) i chemio embolizacji (TACE-DEB) jest stosunkowo dobra tolerancja leczenia u chorych z zaawansowanymi procesami nowotworowymi w wątrobie, niejednokrotnie po długim złożonym leczeniu, różnorodnymi metodami. Dodatkowo na podstawie dostępnych danych literaturowych, wydaje się, że zarówno RE z użyciem <sup>90</sup>Y SIR-Spheres jak i TACE-DEB (irinotecan), przyczyniają się do poprawy jakości życia chorych przez stabilizację wzrostu nowotworu, przy braku innych opcji terapeutycznych.

### **Embolizacja**

Procedura ta jest standardową techniką, w której za pomocą materiału embolizującego różnego typu jak mikrogranulki alkoholu polivinyłowego - PVA (polivinył alkohole), spirale naczyniowe (tzw. coils), naturalne żywice - lipiodol, odpowiednie kleje tkankowe oraz różnego rodzaju dedykowane syntetyczne sfery jak np. Embozeene™ dokonuje się zamknięcia światła naczynia krwionośnego doprowadzającego krew do danego narządu czy organu w przypadku embolizacji narządowej lub jak w przypadku guzów do naczynia zaopatrującego w krew guz. Wiąże to się z zablokowaniem ukrwienia, czyli odżywienia oraz utlenowania komórek guza. Niedokrwienie indukuje śmierć komórek guza poprzez martwicę. Technika ta nie ma obecnie szerszego zastosowania w onkologii za względu na mierną skuteczność samego zamknięcia unaczynienia guza z uwagi na zwykle szybko rozwijające się unaczynienie dodatkowe (oboczne) guza. Dlatego znacznie skuteczniejszą techniką tego typu wydaje się chemioembolizacja, czyli embolizacja w połączeniu z użyciem leku cytotoksycznego, który jest zwykle modyfikowaną podawaną dotętniczo formą standardowego chemioterapeutyku.

### **Chemioembolizacja.**

Procedura tego typu obejmuje kilka technik podania leku chemicznego, który może być związany w różny sposób z nośnikiem oraz materiałem embolizacyjnym służącym zamknięciu dopływu krwi oraz jednoczesnemu uwalnianiu chemioterapeutyku. Generalnie wyróżniamy standardową chemioembolizację (TACE transarterial chemoembolization) oraz chemioembolizację z załadowaniem leku w specjalnej formule z powolnym sukcesywnym uwalnianiem się leku do guza. ang. DEB Drug-Eluting-Beads (TACE DEB).

Dostarczenie chemioterapeutyku bezpośrednio do zaopatrzenia guza, o wysokiej koncentracji powoduje zahamowanie wzrostu guza i często jego zmniejszenie, czyli w języku medycznym - regresję. Klinicznie udokumentowana skuteczność chemoembolizacji (TACE) w różnych procesach nowotworowych ograniczonych do wątroby, zarówno pierwotnych jak i przerzutów z innych narządów w szczególności raka jelita grubego z przerzutami do wątroby, może wydłużyć całkowite przeżycie chorych (OS – overall survival).

Wcześniejsze pilotażowe badania wskazują, że chemoembolizacja z użyciem irinotecanu (standardowy lek przeciwnowotworowy) w formule TACE-DEB może być wysoce skuteczna w leczeniu przerzutów do wątroby raka jelita grubego oraz innych typów przerzutowych i pierwotnych nowotworów wątroby.

### **Radioembolizacja**

Zabiegi tego typu wykonuje się za pomocą komercyjnych preparatów  $^{90}\text{Y}$  SIR-Spheres (Sirtex) lub  $^{90}\text{Y}$  Terraspheres (MDS). Radioembolizacja jest rodzajem wewnątrznaczyniowej brachyterapii: promieniowanie trafia bezpośrednio w obręb nowotworu nie uszkadzając zdrowych tkanek za pomocą wprowadzonych sfer do naczyń tętniczych guza, których średnica zwykle wynosi kilkadziesiąt mikrometrów (obecnie stosowane komercyjne preparaty zawierają syntetyczne sfery o średnicy 30-50 mikromów). W dotychczasowej praktyce terapii nowotworów wątroby stosuje się cząstki, które nie ulegają biodegradacji tj. mikrosfery z żywicy organicznych oraz szklane. Odpowiednia średnica podawanych sfer do naczyń guza powoduje zablokowanie, tzw. końcowych naczyń tętniczych guza (arterioli). To trwałe zatrzymanie sfer w obrębie naczyń guza, które są wyznakowane radioizotopem itru  $^{90}\text{Y}$  powoduje napromieniowanie tkanek guza przez cały okres półtrwania radioizotopu itru. Ten czas z kolei jest determinowany fizycznym okresem półtrwania radionuklidu wynoszącym 64h.

Z uwagi na zdeponowaną odpowiednią dawkę radioizotopu w obrębie guza efekt działania, czyli napromieniowanie komórek guza osiąga się w ciągu max ok. 11 dni. W praktyce największa ilość energii zdeponowana jest w obrębie guza jest w ciągu pierwszych 4 dni po zabiegu radioembolizacji (RE).

Obecnie standardowo używa się komercyjnych preparatów  $^{90}\text{Y}$  Sirspheres oraz  $^{90}\text{Y}$  Teraspheres, które po podaniu dotętnicznym w obrębie naczyń wątroby, trawale znajdują się zakotwiczone w patologicznych naczyniach zmian przerzutowych. RE oraz  $^{90}\text{Y}$  Sirspheres została zarejestrowane w EU 10/2002 jako aktywna implantacja urządzenia medycznego Active Implantable Medical Device (AIMD) Directive (90/385/EEC), podobne wskazania ustalono w USA z akceptacją FDA. Większość danych, co do skuteczności leczenia pochodzi z badań nad wykorzystaniem tego typu leczenia w przypadku przerzutów do wątroby z raka jelita grubego, co znalazło wyraz w rekomendacjach NICE 07/2011 odpowiednik polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w Wielkiej Brytanii.

Opracował dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła

Literatura u autora