

Do zapamiętania

- Obecnie jedyną metodą leczenia radioizotopowego u chorych na raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych jest radioembolizacja z zastosowaniem mikrosfer rezynowych lub ceramicznych znakowanych emitującym promieniowanie beta.
- Metoda ta może być zastosowana (wraz z chemioterapią) jako forma leczenia paliatywnego oraz – według wstępnych danych u części chorych – jako leczenie neoadiuwantowe w celu transformacji guza z formy nieoperacyjnej w formę operacyjną.
- W przyszłości metody radioizotopowe pozwolą na leczenie teranostyczne, polegające na podaniu dożylnie swoistego peptydu wykazującego powinowactwo do danego typu nowotworu w celu wykonania badania diagnostycznego, a następnie – po stwierdzeniu swoistego gromadzenia się radiofarmaceutyku – podaniu dawki leczniczej.

Raki dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego charakteryzują się dużą różnorodnością epidemiologiczną, genetyczną i etiologiczną [1]. Podstawowym sposobem leczenia jest leczenie operacyjne. Jednak tylko 10% chorych kwalifikuje się do operacji z intencją wyleczenia [2]. Należy także podkreślić, że po leczeniu operacyjnym często występuje wznowa choroby. W grupie chorych leczonych zachowawczo 5-letni czas przeżycia obserwuje się tylko u 5% z nich [3].

Pierwszą linię leczenia systemowego stanowi zastosowanie chemioterapii przedstawionej w innym rozdziale. Nie ma jednak zdefiniowanej standardowej terapii drugiego rzutu [4]. U chorych w zaawansowanym stadium choroby prowadzone jest leczenie paliatywne. Skuteczność leczenia jest mała, częściową odpowiedź na leczenie obserwuje się u 20–40% chorych.

U wybranych chorych możliwe jest zastosowanie paliatywnego leczenia ukierunkowanego na zmiany chorobowe w obrębie wątroby. Leczenie to dotyczy radioterapii, fototerapii i radioembolizacji. Skuteczność tych metod wymaga potwierdzenia w wielośrodkowych badaniach randomizowanych [4].

Skuteczność radioterapii zewnętrznej przedstawiono w innym rozdziale, ale warto podkreślić, że po zastosowaniu leczenia operacyjnego i radioterapii czas przeżycia wynosi 11 miesięcy w porównaniu z 6 miesiącami – w grupie chorych leczonych tylko operacyjnie [5]. Terapia fotodynamiczna polega na podaniu substancji światłoczułej gromadzącej się wybiórczo w komórkach nowotworowych, a następnie na naświetleniu tkanek światłem o określonej długości fal, dostarczonym endoskopowo. Czas przeżycia w grupie chorych poddanych tylko protezowaniu dróg żółciowych wynosi 98 dni, natomiast po zastosowaniu dodatkowo fototerapii – 493 dni [6].

13.1. Radioembolizacja

Do radioizotopowego leczenia chorych na raka pęcherzyka żółciowego, ale i raka dróg żółciowych należy radioembolizacja. Technika radioembolizacji polega na podaniu bezpośrednio do tętnicy

wątrobowej radiofarmaceutyku, którym są mikrosfery znakowane emitерem promieniowania beta. Podane mikrosfery gromadzą się głównie w obrębie guza nowotworowego [7]. Prawidłowe struktury wątroby unaczynione są przede wszystkim przez układ żyły wrotnej. W innych formach leczenia embolizacyjnego mechanizm uszkodzenia komórek nowotworowych polega także na spowodowaniu niedotlenienia. W przypadku radioembolizacji czynnikiem leczniczym jest promieniowanie jonizujące. Niedokrwienie stanowi wręcz czynnik zwiększający oporność guza na promieniowanie jonizujące. Dzięki temu leczenie może być zastosowane również u chorych, u których stwierdza się niedrożność żyły wrotnej.

Najczęściej do znakowania mikrosfer stosowany jest itr-90 (^{90}Y). Emituje on promieniowanie beta o średniej energii 0,93 MeV (maks. energii 2,3 MeV) i zasięgu promieniowania 2,5 mm (maks. 10,3 mm). Fizyczny czas półtrwania radioizotopu wynosi 64 godziny. Promieniowanie beta wywołuje radiolizę wody i tworzenie się wolnych rodników, które wtórnie powodują uszkodzenie nici DNA. Mechanizm ten odpowiada za ponad 80% uszkodzeń DNA. Należy podkreślić, że oddziaływanie promieniowania jonizującego na komórki nowotworowe nie zależy od ich fenotypu, a w wyniku tzw. reakcji cross fire promieniowanie beta działa na wiele komórek położonych w otoczeniu miejsca promieniowania (a nie tylko na pojedynczą komórkę – jak w innych formach leczenia). Jest to istotna zaleta w leczeniu zmian chorobowych charakteryzujących się znaczną różnorodnością genotypową. Zastosowanie mają również mikrosfery znakowane ^{90}Y , które wprowadzono w Stanach Zjednoczonych w roku 2000. Obecnie zarejestrowane są dwa typy mikrosfer:

- SIR-Spheres (Sirtex Medical) – są mikrosferami rezynowymi (polimerowymi) o średnicy 20–40 μm , znakowanymi ^{90}Y , o radioaktywności właściwej 40–70 Bq/mikrosferę. Maksymalna stosowana dawka wynosi około 3 GBq. Mikrosfery znakowane są na drodze reakcji chemicznej.
- TheraSphere (MDS Nordion) – są mikrosferami szklanymi o średnicy 20–30 μm i aktywności 2400–2700 Bq/sferę. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu wynosi 9 GBq. Mechanizm znakowania mikrosfer jest odmienny – w strukturze szkła inkorporowany jest itr. Po przygotowaniu zestaw poddawany jest napromienieniu wiązką neutronów w reaktorze. Powoduje to powstanie w macierzy szkła mikrosfery radioaktywnego ^{90}Y . Dzięki tej technologii uzyskuje się bardzo dużą stabilność

połączenia ^{90}Y z mikrosferą (podobna procedura została opracowana w Polsce w 1982 r.). Aktywność wolnego ^{90}Y (odpowiedzialnego za działanie nefrotoksyczne) jest mniejsza niż 1% całkowitej radioaktywności.

Procedura radioembolizacji polega na wykonaniu arteriografii, embolizacji wszystkich widocznych odgałęzień tętnicy wątrobowej biegnących do innych narządów (dwunastnicy, jelit, żołądka). W drugim etapie procedury do tętnicy wątrobowej podawane są mikrosfery albuminowe znakowane $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i wykonywana jest scyntygrafia techniką SPECT-TK. Jeśli badanie scyntygraficzne wykaże gromadzenie mikrosfer albuminowych w obrębie guza i brak krytycznego gromadzenia w innych narządach – podawane są mikrosfery znakowane emitерem beta w dawce leczniczej. Procedura ta pozwala zminimalizować ryzyko powikłań związanych z leczeniem radioizotopowym.

Metoda radioembolizacji jest stosowana przede wszystkim w leczeniu chorych z guzami wątrobowo-komórkowymi i przerzutami do wątroby. Pierwsze próby leczenia podjęte zostały w latach 90. XX wieku [8]. Metoda ta została również wprowadzona do leczenia chorych na raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. Wijlemans i wsp. [9] w roku 2011 zastosowali leczenie u 2 chorych. U jednego z nich rozpoznano raka pęcherzyka żółciowego w trakcie cholecysektomii laparoskopowej. Guz naciekał wątrobę. Warunki anatomiczne nie pozwalały na leczenie operacyjne, nie zastosowano również radio- czy chemioterapii. Średnica guza położonego w segmencie Va wynosiła 56 mm. Choremu podano mikrosfery rezynowe znakowane ^{90}Y . Nie obserwowano objawów ubocznych; 6 tygodni, a następnie 5 miesięcy po leczeniu nie stwierdzono – na podstawie badania TK – progresji choroby. U drugiego chorego z nasiloną żółtaczką rozpoznano guz (cholangiocarcinoma) o średnicy 146 x 130 mm. Po podaniu mikrosfer rezynowych znakowanych ^{90}Y nie obserwowano istotnych powikłań. W badaniu po miesiącu od leczenia stwierdzono stabilizację wielkości guza, a po 3 miesiącach wyraźne zmniejszenie jego objętości. Chory zmarł 2 lata po leczeniu z powodu progresji choroby.

Obecne obserwacje dotyczą dwóch wskazań do zastosowania radioembolizacji: jako formy leczenia paliatywnego [10] lub jako leczenia neoadiuwantowego [7], w celu zmniejszenia guza przed ewentualnym leczeniem operacyjnym (to postępowanie wymaga jeszcze potwierdzenia w kolejnych badaniach klinicznych).

Należy zaznaczyć, że podstawowymi ograniczeniami leczenia operacyjnego są: położenie guza w sąsiedztwie głównych struktur naczyniowych czy dróg żółciowych oraz – w przypadku dużej objętości guza – wielkość pozostałej po operacji wątroby i ryzyko jej niewydolności. Wiele obserwacji wskazuje, iż radioembolizacja pozwala na rozwiązanie obu tych ograniczeń: zakres promieniowania jonizującego w znaczący sposób ogranicza ryzyko uszkodzenia prawidłowych struktur wątroby; prowadzi również do hipertrofii wątroby, co zmniejsza ryzyko jej niewydolności.

Swinburne i wsp. [10] przedstawili wyniki badań w grupie 26 chorych z rozpoznaniem raka dróg żółciowych wyłączonych z leczenia operacyjnego, u których podjęto leczenie metodą radioembolizacji. U 73% chorych obserwowano całkowitą/częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby (według kryteriów RECIST). Średni czas do progresji wyniósł 5,6 miesięcy, a czas przeżycia od przeprowadzenia radioembolizacji – 9,1 miesiąca. Autorzy podkreślają, że u chorych bez odległych ognisk przerzutowych technika radioembolizacji jest jedną z możliwych form leczenia, która w sposób znaczący przedłuża czas przeżycia.

Cucchetti i wsp. [7] przedstawili metaanalizę dotychczasowych wyników dotyczących m.in. leczenia techniką radioembolizacji nieoperacyjnych raków dróg żółciowych. Częściowa odpowiedź po leczeniu techniką radioembolizacji, oceniana zgodnie z kryteriami RECIST, była obserwowana u 4,7–82% chorych, a czas przeżycia po leczeniu wynosił 9,3–22 miesięcy (analiza dotyczy badań przeprowadzonych w 9 ośrodkach, w sumie u 228 chorych).

Raynar i wsp. [11] zastosowali chemioterapię i radioembolizację w grupie 45 chorych wyłączonych z leczenia operacyjnego ze względu na położenie i wielkość guza pierwotnego. U 8 chorych po wstępnym leczeniu objętość guza uległa znacznemu zmniejszeniu (z 295 ml do 168 ml) i możliwe było podjęcie leczenia operacyjnego. Autorzy podkreślają, że po radioembolizacji i chemioterapii możliwa jest konwersja guza nieoperacyjnego do formy operacyjnej.

Mouli i wsp. [12] przedstawili wyniki leczenia u 46 chorych, spośród których u 5 przeprowadzono po radioembolizacji wycięcie guza. Operację przeprowadzono około 3 miesiące po radioembolizacji. Chorzy byli obserwowani po operacji przez 979 dni (w chwili publikacji wszyscy żyli).

Podsumowanie

- Obecnie jedyną metodą leczenia radioizotopowego w przebiegu raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych jest radioembolizacja z zastosowaniem mikrosfer rezynowych lub ceramicznych znakowanych emitentem promieniowania beta. Technika jest bezpieczna i pozwala na znamienne przedłużenie czasu przeżycia. Metoda ta może być zastosowana (wraz z chemioterapią) jako forma leczenia paliatywnego oraz – u części chorych – jako leczenie neoadiuwantowe, w celu transformacji guza z formy nieoperacyjnej w formę operacyjną. W przyszłości metody radioizotopowe pozwolą na leczenie teranostyczne, polegające na podaniu dożylnie swoistego peptydu wykazującego powinowactwo do danego typu nowotworu w celu wykonania badania diagnostycznego, a następnie – po stwierdzeniu swoistego gromadzenia się radiofarmaceutyku – zastosowaniu dawki leczniczej.

Piśmiennictwo

1. Sahu S., Sun W.: *Targeted therapy in biliary tract cancers-current limitations and potentials in the future*. J. Gastrointest. Oncol., 2017, 8: 324–336.
2. Zhu A.X., Hong T.S., Hezel A.F. i wsp.: *Current management of gallbladder carcinoma*. The Oncologist, 2010, 15: 168–181.
3. Gourgiotis S., Kocher H.M., Solaini L. i wsp.: *Gallbladder cancer*. Am. J. Surg., 2008, 196: 252–264.
4. Valle J.W., Lamarca A., Goyal L. i wsp.: *New horizons for precision medicine in biliary tract cancers*. Cancer Discov., 2017, 7: 943–962.
5. Shinohara E.T., Mitra N., Guo M. i wsp.: *Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2009, 15, 74: 1191–1198.
6. Ortner M.A.: *Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. Lasers Surg. Med., 2011, 43: 776–780.
7. Cucchetti L.A., Cappelli A., Ercolani G. i wsp.: *Selective internal radiation therapy (SIRT) as conversion therapy for unresectable primary liver malignancies*. Cancer, 2016, 5: 303–311.
8. Gray B.N., Anderson J.E., Burton M.A.: *Regression of liver metastases following treatment with yttrium-90 microspheres*. Australian and New Zealand Journal of Surgery, 1992, 62: 105–110.
9. Wijlemans J.W., Van Erpecum K.J., Lam M.G. i wsp.: *Trans-arterial yttrium-90 radioembolization for patients with unresectable tumors originating from the biliary tree*. Ann. Hepatol., 2011 Jul-Sep, 10(3): 349–354.
10. Swinburne N.C., Biederman D.M., Besa C. i wsp.: *Radioembolization for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: review of safety, response evaluation criteria in*