

Nuklearmedicinske metoder ved selektiv intern radioterapi af leverkræft

Peter Frøhlich Staantum¹, Anne Kirstine Arveschoug¹, Stine Maria Jentoft Kramer¹, Jens Erik Nielsen², Dennis Tønner Nielsen², Peter Ott³, Henning Grønæk³ & Gerda Elisabeth Villadsen³

STATUSARTIKEL

1) Nuklearmedicinsk Afdeling og PET-Center, Aarhus Universitetshospital
2) Røntgen og Skanning, Aarhus Universitetshospital
3) Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2017;179:V09160629

Som det første sted i Danmark har man på Aarhus Universitetshospital indført selektiv intern radioterapi (SIRT) til udvalgte patienter med hepatocellulært karcinom (HCC). I Danmark er incidensen af HCC ca. 300 tilfælde pr. år og svagt stigende [1, 2]. HCC opstår hyppigst hos patienter med cirrose, men i Danmark ses lidelsen også ofte i noncirrotisk lever. Potentielt kurativ behandling opnås ved resektion, radiofrekvensablation eller transplantation. Kemoembolisering anvendes palliativt ved større tumorer, men denne behandling er relativt kontraindiceret ved samtidig vena portae-trombose. Patienter med portatrombose vil i særlige tilfælde kunne tilbydes en ny type lokalbehandling, nemlig SIRT. Der foreligger endnu ingen randomiserede studier eller placebokontrollerede studier, men fase 1- og fase 2-studier og talrige retrospektive studier [3]. SIRT blev indført i Danmark i 2013 til behandling af patienter med nonresektabel HCC og samtidig vena portae-trombose men uden ekstrahepatisk sygdom. Der forudsættes god leverfunktion (bilirubinkoncentration < 35 mikromol/l, ingen ascites) og god almentilstand (The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status: 0-2). SIRT kan også anvendes hos udvalgte patienter med neuroendokrine tumorer med levermetastaser [4, 5]. De væsentligste kontraindikationer er tidligere ekstern strålebehandling af leveren, stor tumorbyrde (> 50%) og risiko for en væsentlig andel af behandlingsstof i raske organer som lunger, ventrikel og duodenum. Behandlingen foregår i et tæt samarbejde mellem forskellige specialer: hepatologer, interventionsradiologer samt nuklearmedicinske speciallæger og hospitalsfysikere.

BEHANDLINGEN I OVERBLIK

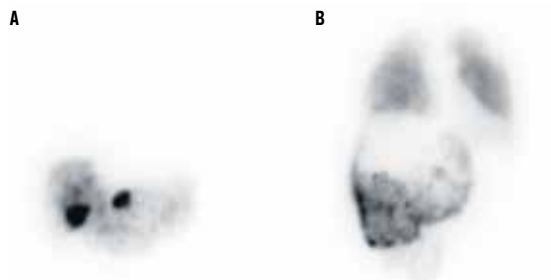
SIRT udføres af en interventionsradiolog, der injicerer mikropartikler, som er mærkede med den radioaktive isotop yttrium-90 (⁹⁰Y), via et kateter direkte ind i den tumorfødende leverarterie. Partiklerne retter sig permanent i arterierne og kapillærerne i tumor, hvorfra de udsender en tumordræbende dosis af β -stråler. Behandlingen er selektivt rettet mod tumorer, idet disse primært forsynes med blod fra aa. hepaticae, mens den raske lever får størstedelen af sin blodforsyning fra portalvenen.

Forud for SIRT gennemgår patienten en udredning, som er et vigtigt led i behandlingen. Her kortlægges leverens arterielle blodforsyning, og den påtænkte behandling med mikropartikler illuderes. Som teststof anvendes metastabil technetium-99 (^{99m}Tc)-mærket makroaggregeret albumin (^{99m}Tc-MAA), som i dag også anvendes til bl.a. lungeperfusionsscintigrafi.

En *single photon emission computed tomography* (SPECT) med CT viser fordelingen af ^{99m}Tc-MAA og dermed den forventede fordeling af ⁹⁰Y mærkede mikropartikler, hvorefter der kan foretages beregning af den radioaktivitetsmængde, der skal anvendes ved be-

FIGUR 1

Scintigrafi i anterior projektion efter intraarteriel injektion af ^{99m}Tc-mærket makroaggregeret albumin hos to patienter. A. Der ses kun optag i leveren med høj lokalkoncentration i tumorer. Denne patient var derfor velegnet til behandling. B. Der ses leveraktivitet i randen af en meget stor nekrotisk tumor. Derudover ses betydelig aktivitet i lungerne, svarende til en lungeshunt på ca. 40%, som skyldes arteriovenøs shunting i den store tumor. Behandlingen kunne derfor ikke udføres pga. risikoen for stråleinduceret pneumonitis.



HOVEDBUDSKABER

- ▶ Selektiv intern radioterapi (SIRT) er i Europa, Nordamerika, Asien og Australien en etableret behandling hos en udvalgt gruppe af patienter med primær og sekundær leverkræft.
- ▶ Behandlingen er skånsom og har relativt få bivirkninger under forudsætning af, at patienten har en god leverfunktion og performancestatus.
- ▶ SIRT er en potentiel behandlingsmulighed til *downstaging* af hepatocellulært karcinom med henblik på leverresektion, ablation eller transplantation.

 **FIGUR 2**

Transversale snit fra ^{99m}Tc -mærket makroaggregeret albumin (^{99m}Tc -MAA) *single photon emission computed tomography* (SPECT)/CT (A), ^{90}Y -bremsestrålings-SPECT/CT (B) og ^{90}Y -positronemissionstomografi (PET)/CT (C) af samme patient (^{99m}Tc -MAA-scintigrafien ses i Figur 1A). Der ses overensstemmelse mellem lokalisation af tumorer på præterapeutisk ^{99m}Tc -SPECT/CT (A) og postterapeutisk ^{90}Y -SPECT/CT (B) og ^{90}Y -PET/CT (C) (stiplede cirkler). Der ses ingen aktivitet uden for leveren og en høj koncentration af behandlingsstof i tumorområderne.



handlingen. Således målrettes radioaktivitetsmængden den enkelte patient.

UDREDNING

Angiografi

Udredningsprocedurens invasive del omfatter angiografi, hvor man via a. femoralis kortlægger karforsyningen til tumoren/tumorerne. Variante og kollaterale kar samt arteriovenøse shunter identificeres og lukkes, hvis muligt. Arterier, der afgår fra leverens arterier til ekstrahepatisk strukturer/organer, emboliseres. Til slut injiceres ^{99m}Tc -MAA med kateteret positioneret som påtænkt ved behandlingen, således at tumorvæv vil blive behandlet og raskt væv skånet.

Metastabil technetium 99-makroaggregeret albumin-scintigrafi

Umiddelbart efter injektion af ^{99m}Tc -MAA foretages der skanninger for at sikre, at der kun er minimal ekstrahepatisk ^{99m}Tc -MAA-aktivitet og for at vurdere fordelingen af ^{99m}Tc -MAA i tumor versus raskt levervæv.

På baggrund af scintigrafi beregnes en lungeshunt [6], dvs. aktivitet i lunger relativt til den samlede aktivitet i lunger og lever. Lungeshunten må ikke overstige 20% (Figur 1).

På SPECT/CT vurderes fordelingen af ^{99m}Tc -MAA i leveren [7] (Figur 2A). Den tredimensionale fremstilling er særlig vigtig ved vurdering af evt. utilsigtet ekstrahepatisk aktivitet fra ^{99m}Tc -MAA. Findes der ekstrahepatisk ^{99m}Tc -MAA-aktivitet i ventrikel eller duodenum, kan patienten ikke behandles, før det ansvarlige blodkar er identificeret og emboliseret ved en fornyet udredningsprocedure. Ekstrahepatisk ^{90}Y -aktivitet i ventriklen eller duodenum kan medføre gastritis eller duodenitis [4, 8, 9] og i sjældne tilfælde stråleinduceret

ulceration. Derimod er aktivitet i galdeblærevæggen ikke kontraindicerende, da galdeblæren er relativt stråleresistent.

BEHANDLING OG KONTROLSKANNINGER

De ^{90}Y -mærkede mikropartikler (SIR-Spheres) produceres i Singapore kort tid før behandlingen og flyves til Danmark. På behandlingsdagen, 1-2 uger efter udredningen, overføres den beregnede behandlingsdosis til et hætteglas i en speciel plexiglaskasse, der yder strålebeskyttelse mod β -stråling (Figur 3).

I forbindelse med selve behandlingen anlægges der i lokalanalgesi et kateter i a. femoralis, og via dette kateter injiceres mikropartiklerne som planlagt ved udredningen. Injektionen foretages under røntgen-gennemlysning med alternerende injektion af mikropartikler og røntgenkontrast, således at kateterets position og flowforholdene kan overvåges.

Mikropartiklerne er resinbaserede partikler med en diameter på 20-60 mikrometer og med ^{90}Y bundet til deres overflade. ^{90}Y udsender β -stråling med en rækkevidde op til 12 mm (middelrækkevidde 2,5 mm), hvilket medfører en lokalt høj stråledosis. Radioaktiviteten fra ^{90}Y halveres på 64 timer, dvs. at 95% af stråledosis afgives i de første 12 døgn efter behandlingen. I reglen injiceres en aktivitetmængde på 500-2.500 MBq fordelt på 10-50 mio. partikler.

Modsat andre anvendte isotoper udsender ^{90}Y ikke gammastråling. Der er alligevel mulighed for billeddannelse med gammakamera (eller SPECT) på baggrund af såkaldt bremsestråling. De resulterende billeder er mere uskarpe end ved gammaemitterende isotoper, men af tilstrækkelig kvalitet til at man kan vurdere, om der er behandlingsstof uden for leveren (Figur 2B). Yderligere er der mulighed for at foretage

positronemissionstomografi (PET) på baggrund af en meget lille andel udsendte positroner [10]. I leveren, hvor koncentrationen af ^{90}Y er højest, kan man opnå billeder, som har god rumlig opløsning og er kvantitativt korrekte [11, 12] til vurdering af partikelfordelingen og potentielt beregning af den faktisk afsatte stråledosis [13] (Figur 2C).

BEHANDLINGSDOSIS

En individuel bestemmelse af ^{90}Y -aktivitetsmængden sikrer, at patienten bevarer tilstrækkelig leverfunktion, og at alvorlige bivirkninger undgås. En sjælden, men klinisk vigtig komplikation, som kan optræde 1-2 mdr. efter SIRT-behandlingen, er *radioembolization-induced liver disease* (REILD) [14, 15]; en strålingshepatitis med ikterus og ascites, der ikke skyldes galdevejsobstruktion eller tumorprogression. REILD er oftest forbigående, men yderst sjældne, fatale tilfælde er beskrevet.

Behandlingen resulterer i en inhomogen dosisfordeling med størst stråledosis ved tumoroverfladen. Derfor kan en høj middeldosis på 70 Gy erfaringsmæssigt tåles, idet store områder af normalt levervæv vil blive udsat for en betydelig mindre stråledosis [15-18]. Hos patienter med cirrose og derfor reduceret funktionel leverkapacitet opererer man med en reduceret grænseværdi for stråledosis på 40-50 Gy [15, 17]. Ved et tumor til normal-forhold > 3 kan der derfor opnås en for HCC tumordræbende stråledosis på 120 Gy [17].

Beregningsmodeller

Den hyppigst anvendte model er *body surface area* (BSA)-modellen [17, 19], hvormed aktivitetsmængden alene beregnes ud fra patientens højde og vægt samt tumorandelen af det samlede levervolumen. For patienter med cirrose nedsættes den beregnede aktivitetsmængde med 30%, hvilket betragtes som sikkert og med god effekt på tumoren/tumorerne.

Ved partitionsmodellen [19, 20] tager man hensyn til optag i tumor i forhold til lever (tumor til normalforholdet vurderet ud fra $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-skanningen) og angiver i modsætning til BSA-modellen en middelværdi for stråledosis til såvel rask lever som tumor. Modellen kan dog kun anvendes, når tumoren/tumorerne klart kan afgrænses. Potentielt kan den give en bedre behandling, idet stråledosis i raskt væv og tumor kan tilpasses, således at behandlingseffekten optimeres under hensyntagen til stråleinducerede bivirkninger.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

Vi har beskrevet SIRT-behandlingen, som den er implementeret på Aarhus Universitetshospital. I den forbindelse er der indført en ny nuklearmedicinsk billeddiagnostik og invasive radiologiske procedurer til planlægning af behandlingen, og der anvendes særlige modeller til beregning af behandlingsdosis ved SIRT. På længere sigt forventes billedbaseret tredimensionel dosisberegning [21, 22] at blive taget i klinisk anvendelse, således at dosis til den raske lever kan vurderes ud fra eksempelvis dosis-volumen-histogrammer (som anvendt ved ekstern stråleterapi), frem for at basere planlægningen på en middeldosis.

Visualisering af behandlingsstof ved bremsestrålingsscintigrafi og ^{90}Y -PET/CT er også muligt ved andre behandlinger med ^{90}Y som f.eks. intraarteriel injektion af ^{90}Y -DOTATOC til levermetastaser fra neuroendokrine tumorer (NET). Øvrige behandlinger med ^{90}Y , såsom ^{90}Y -DOTATOC ved NET eller ^{90}Y -Zevalin ved non-Hodgkin-lymfomer, er systemiske terapier, hvor tumor- og kontrastoptag til normalvævet er lille [23-25]. Dette begrænser billedkvaliteten, og der skannes derfor ikke rutinemæssigt efter systemiske terapier med ^{90}Y .

SIRT er logistisk krævende, og det er altafgørende, at der er et veletableret multidisciplinært samarbejde og setup mellem hepatologer, interventionsradiologer og nuklearmedicinere.

Behandlingen er skånsom med få bivirkninger som kvalme, træthed og lette mavesmerter og kræver kun et døgn indlæggelse. SIRT er etableret ved behandlingen af HCC og neuroendokrin tumor-levermetastaser, og fremtidsperspektiverne er, at SIRT i større omfang kan anvendes ved sekundære leverkræftformer, herunder metastaser fra kolorektal cancer [26] og mammacancer [27, 28], samt ved andre kræftformer f.eks. intrahepa-

FIGUR 3

Hætteglas med ^{90}Y -mærkede mikropartikler (SIR-Spheres) placeret i plexiglas-kasse, som anvendes under injektionen.



tiske kolangiokarcinomer [29]. Øvrige fremtidsprospektiver er, at SIRT vil kunne danne bro til levertransplantation eller anvendes ved *downstaging* med henblik på at gøre tumorer resektable, så patienten kan tilbydes en kurativ frem for en livsforlængende behandling [30].

SUMMARY

Peter Frøhlich Staunum, Anne Kirstine Arveschoug, Stine Maria Jentoft Kramer, Jens Erik Nielsen, Dennis Tønner Nielsen, Peter Ott, Henning Grønbæk, Gerda Elisabeth Villadsen: Nuclear medicine techniques for selective internal radiotherapy of liver cancer
Ugeskr Læger 2017;179:V09160629

Selective internal radiation therapy (SIRT) of hepatocellular carcinoma has been introduced at Aarhus University Hospital. ⁹⁰Y-microspheres are implanted in the tumour by catheterization of the tumour feeding liver artery. Pre-treatment angiography and test treatment using ^{99m}Tc-labelled particles followed by scintigraphy ensure a feasible and effective treatment. Post-treatment imaging of radiation from ⁹⁰Y visualize the localization of microspheres. Currently, SIRT is also applied for liver metastases of neuroendocrine tumours. Future indications may include other liver tumours and metastases.

KORRESPONDANCE: Gerda Elisabeth Villadsen. E-mail: gerdvill@rm.dk

ANTAGET: 18. oktober 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Henrik Bluhme, Nuklearmedicinsk Afdeling og PET-Center, Aarhus Universitetshospital, og Ole Lajord Munk, Nuklearmedicinsk Afdeling og PET-Center, Aarhus Universitetshospital, takkes for frugtbare diskussioner og assistance omkring billeddannelse af ⁹⁰Y.

LITTERATUR

- Jepsen P, Andersen MW, Villadsen GE et al. Time-trends in incidence and survival of hepatocellular carcinoma in Denmark: a nationwide register-based cohort study. *J Hepatol* 2016;64:S338.
- Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42(suppl 3):S206-S214.
- Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges and clinical perspectives. *Hepatology* 2013;58:2188-97.
- Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumours with Yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med* 2010;40:105-21.
- Barbier CE, Garske-Román U, Sandström M et al. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1425-31.
- SIR Spheres indlægsessedel. <http://www.sirtex.com/eu/clinicians/package-insert/> (1. sep 2016).
- Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K et al. The significance of ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for ⁹⁰Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med* 2010;51:1206-12.
- Ahmadzadehfar H, Muckle M, Sabet A et al. The significance of bremsstrahlung SPECT/CT after yttrium-90 radioembolization treatment in the prediction of extra-hepatic side effects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:309-15.
- Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009;29:1121-30.
- Selwyn RG, Nickles RJ, Thomadsen BR et al. A new internal pair production branching ratio of ⁹⁰Y: The development of a non-destructive assay for ⁹⁰Y and ⁹⁰Sr. *Appl Radiat Isotopes* 2007;65:318-27.
- Lhommel R, Goffette P, van den Eynde M et al. Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1696.
- Willowson KP, Tapner M, Bailey DL et al. A multicentre comparison of quantitative (90Y) PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres: The QUEST Phantom Study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1202-22.
- D'Arienzo M, Chiaramida P, Chiacchiararelli L et al. ⁹⁰Y PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Comm* 2012;33:633-40.
- Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumours. *Cancer* 2008;112:1538-46.
- Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013;57:1078-87.
- Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1237-48.
- Lau WY, Kennedy AS, Kim YH et al. Patient selection and planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:401-77.
- Gray BN, Burton MA, Kelleher D et al. Tolerance of the liver to the effects of Yttrium-90 radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;18:619-23.
- Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for ⁹⁰Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys* 2011;38:4824-45.
- Ho S, Lau WY, Leung TWT et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1996;23:947-52.
- Petitguillaume A, Bernardini M, Hadid L et al. Three-dimensional personalized Monte Carlo dosimetry in ⁹⁰Y resin microspheres therapy of hepatic metastases: nontumoral liver and lungs radiation protection considerations and treatment planning optimization. *J Nucl Med* 2014;55:405-13.
- Dieudonné A, Garin E, Laffont S et al. Clinical feasibility of fast 3-dimensional dosimetry of the liver for treatment planning of hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2011;52:1930-7.
- Fabrizi C, Mattone V, Casi M et al. Quantitative evaluation on [90Y] DOTATOC PET and SPECT imaging by phantom acquisitions and clinical applications in locoregional and systemic treatments. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:522-8.
- Fabrizi C, Bartolomei M, Mattone V et al. ⁹⁰Y-PET/CT imaging quantification for dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy: analysis and corrections of the impairing factors. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2015;30:200-10.
- Minarik D, Sjögren-Gleisner K, Linden O et al. ⁹⁰Y bremsstrahlung imaging for absorbed-dose assessment in high-dose radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 2010;51:1974-8.
- van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO Consensus Guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-422.
- Fendler WP, Lechner H, Todica A et al. Safety, efficacy, and prognostic factors after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer: a large single-center experience in 81 patients. *J Nucl Med* 2016;57:517-23.
- Gordon AC, Gradishar WJ, Kakkamani VG et al. Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1523-32.
- Rayar M, Sulpice L, Edeline J et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2016;22:3102-8.
- Ettorre GM, Sandri GBL, Laurenzi A et al. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *World J Surg* 5. aug 2016 (e-pub ahead of print).