

## Διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός ηπατικών όγκων: μια ανασκόπηση. Μέρος I: Υλικά και Τεχνικές

I. Μοσχούρης, Μ.Γ. Παπαδάκη, Δ. Ματσαϊδώνης

Ακτινολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(3): 138-145

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός χρησιμοποιείται ευρέως σαν παρηγορική, νέο-επικουρική ή συμπτωματική θεραπεία για μία ποικιλία πρωτοπαθών και δευτεροπαθών κακοήθων ηπατικών όγκων. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου βασίζονται: α) Στην διπλή αγγειακή τροφοδοσία του φυσιολογικού ήπατος, μέσω της ηπατικής αρτηρίας και πυλαίας φλέβας, β) Στην σχεδόν αποκλειστική αιμάτωση των περισσότερων ηπατικών όγκων από κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και γ) Στην ανάπτυξη και χρήση υλικών, εξοπλισμού και μεθόδων που επιτρέπουν την εύστοχη εναπόθεση των εμβολικών και χημειοθεραπευτικών μέσων στον όγκο-στόχο, ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιείται η πιθανότητα βλάβης του εναπομεινάντος υγιούς ηπατικού παρεγχύματος ή παρακείμενων οργάνων. Στην εργασία αυτή επιχειρείται μια ανασκόπηση των κυριότερων υλικών, φαρμάκων και μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα στον χημειοεμβολισμό.

**Λέξεις Ευρετηρίου:** χημειοεμβολισμός, ηπατικοί όγκοι.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σαν θεραπευτική παρέμβαση στην επεμβατική ογκολογία, ο διακαθετηριακός ενδαρτηριακός εμβολισμός (Transcatheter Arterial Embolisation-TAE) βασίζεται στην απόφραξη (εμβολισμό) των τροφοφόρων αγγείων του όγκου, μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό αυτών, με την βοήθεια ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας. Συνήθης είναι επίσης είναι ο συνδυασμός εμβολικού υλικού με χημειοθεραπευτικό φάρμακο (διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός -Transcatheter Arterial ChemoEmbolicisation-TACE), ώστε στην ισχαιμική νέκρωση που προκαλεί ο εμβολισμός να προστεθεί η κυτταροτοξική δράση του φαρμάκου. Για λόγους συντομίας, στο υπόλοιπο κείμενο, η μέθοδος θα αναφέρεται απλώς σαν «χημειοεμβολισμός». Ο χημειοεμβολισμός εφαρμόζεται σαν παρηγορική, νέο-επικουρική ή συμπτωματική θεραπεία και η διάδοσή του οφείλεται στα ενθαρρυντικά του αποτελέσματά επί πρωτοπαθών και δευτεροπαθών ηπατικών όγκων, στον ελάχιστο επεμβατικό χαρακτήρα του και στο μικρό ποσοστό ασθενών με τους παραπάνω όγκους, που είναι κατάλληλοι για πιο ριζική (χειρουργική) θεραπεία [1,2].

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού βασίζονται στους εξής παράγοντες:

1) Την διπλή ηπατική παροχή του ήπατος, κατά την οποία, η πυλαία φλέβα καλύπτει τα  $\frac{3}{4}$  της κυκλοφορίας του οργάνου και η ηπατική αρτηρία το υπόλοιπο  $\frac{1}{4}$ . Έτσι ο αποκλεισμός του ενός από τα δύο προαναφερθέντα αγγεία είναι ασφαλής και δεν συνοδεύεται από έμφρακτο, αρκεί το άλλο αγγείο να είναι φυσιολογικό[1,2]. Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχουν μηχανισμοί αυτορύθμισης της ροής στην πυλαία φλέβα, ώστε να βελτιστοποιείται η αντιρρόπιση της μείωσης της παροχής από την ηπατική αρτηρία, μετά από απόφραξη ή εμβολισμό της τελευταίας [3].

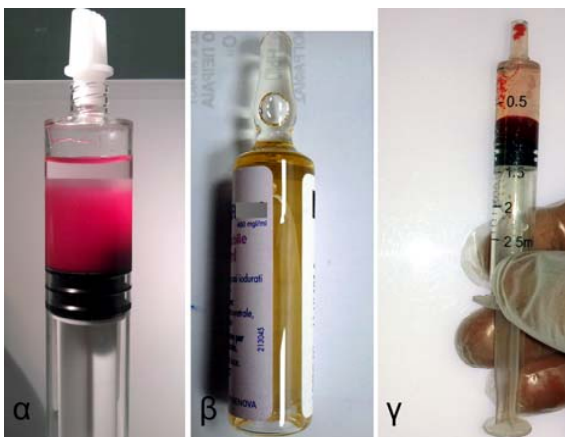
2) Την τροφοδοσία του μεγαλύτερου ποσοστού των ηπατικών όγκων από την ηπατική αρτηρία, όπως έχει αποδειχθεί από πειραματικές και απεικονιστικές μελέτες [4,5].

3) Τη σχετική ευκολία καθετηριασμού της ηπατικής αρτηρίας και των κλάδων της. Στον τομέα αυτό είναι σημαντική η συμβολή κατάλληλων υλικών και η ανάπτυξη τεχνικών που καθιστούν εφικτό και ασφαλή τον υπερεκλεκτικό εμβολισμό των τροφοφόρων αγγείων των ηπατικών όγκων και την αποφυγή αρτηριών που αιματώνουν παρακείμενα ζωτικά όργανα [2,6,7].

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται μια ανασκόπηση των κυριότερων υλικών, φαρμάκων και μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα για τον χημειοεμβολισμό ηπατικών όγκων.

## ΕΜΒΟΛΙΚΑ ΥΛΙΚΑ

Τα εμβολικά υλικά μπορούν να διακριθούν σε εκείνα που προκαλούν μόνιμη ή προσωρινή απόφραξη [2,6]. Μόνιμα εμβολικά υλικά που χρησιμοποιούνται συχνά στον χημειοεμβολισμό είναι τα μικροσωματίδια πολυβινυλικής αλκοόλης (polyvinyl alcohol-PVA) και τα μικροσφαιρίδια τρισακρυλικής γέλης (tris-acryl gelatin-εικ. 1α).



**Εικόνα 1**

Εμβολικά υλικά. α) Μικροσφαιρίδια γέλης. Στο συγκεκριμένο προϊόν, μικροσφαιρίδια διαφορετικής διαμέτρου έχουν διαφορετικό χρώμα. Τα απεικονιζόμενα μικροσφαιρίδια κόκκινου χρώματος έχουν διάμετρο 500  $\mu\text{m}$ . β) Φιαλίδιο λιπιοδόλης. γ) Μικροσφαιρίδια εκλύοντα χημειοθεραπευτικό φάρμακο. Αυτά έχουν ήδη προφορτωθεί με δοξορουβικίνη, γι' αυτό έχουν αποκτήσει βαθύ βυσσινί χρώμα.

Τυπικός εκπρόσωπος της δεύτερης κατηγορίας είναι τα τεμαχίδια σπόγγου ζελατίνης (gelfoam) στα οποία η αγγειακή απόφραξη ακολουθείται από επανασηραγγοποίηση μετά από δύο εβδομάδες [6]. Πιο σύντομη απόφραξη (διαρκείας 40-50 λεπτών) προκαλείται από τα βιοδιασπώμενα μικροσφαιρίδια αμύλου (Degradable Starch Microspheres-DSM), τα οποία σύντομα μετά την έγχυσή τους αποδομώνται από την  $\alpha$ -αμυλάση του πλάσματος [8].

Η διάμετρος των μικροσωματιδίων και μικροσφαιριδίων εμβολισμού κυμαίνεται από 40-1200 μικρόμετρα ( $\mu\text{m}$ ). Η χρήση εμβολικών υλικών αποσκοπεί στην επιβράδυνση της αιματικής ροής, ώστε να παραταθεί η παραμονή του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου εντός του όγκου. Τα εμβολικά υλικά προκαλούν επίσης ισχαιμία η οποία έχει αφ' εαυτής αντινεοπλασματική δράση, και επιπλέον ενισχύει την κυτταροτοξική δράση των χημειοθεραπευτικών. Τα εμβολικά υλικά

μπορεί να χορηγηθούν πριν ή μετά από την έγχυση του χημειοθεραπευτικού [2,6]. Μπορεί επίσης να εφαρμοστεί η τεχνική "sandwich", με χορήγηση εμβολικού υλικού τόσο πριν, όσο και μετά την έγχυση του χημειοθεραπευτικού. Έχει ακόμη δοκιμαστεί η απευθείας ανάμειξη των σωματιδίων εμβολισμού με το χημειοθεραπευτικό μείγμα [2].

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μικρότερα σωματίδια ή σφαιρίδια εμβολισμού (διαμέτρου μικρότερης των 300 $\mu\text{m}$ ) προκαλούν απόφραξη μικρών αγγείων του όγκου, στα οποία δεν υπάρχει αξιόλογη παράπλευρη κυκλοφορία, και επομένως είναι πιο αποτελεσματικά στην πρόκληση ανοξίας και στη νέκρωση του όγκου [7]. Αντιθέτως, τα μεγαλύτερα σωματίδια, όπως και τα τεμαχίδια gelfoam, αποφράσσουν μεγαλύτερα αγγεία, επιτρέποντας, έστω και εν μέρει την άρδευση περιφερικότερα μέσω παράπλευρου δικτύου. Στην περίπτωση αυτή προκαλείται στον όγκο όχι ανοξία, αλλά μόνο υποξία, η οποία φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσει την αντοχή των νεοπλασματικών κυττάρων και να διεγείρει τη νεοαγγειογένεση [9]. Πάντως, και τα μεγαλύτερα σωματίδια χρησιμοποιούνται στον χημειοεμβολισμό, προκειμένου να αποκλειστούν μεγάλες αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες εντός, ή πλησίον του όγκου.

Τα μεταλλικά σπειράματα και μικροσπειράματα (coils, microcoils) δεν έχουν θέση στον χημειοεμβολισμό ενός όγκου, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθούν για τον προφυλακτικό αποκλεισμό (coil blockade) του αγγείου ενός παρακείμενου ζωτικού οργάνου (πχ γαστροδωδεκαδακτυλικής ή δεξιάς γαστρικής αρτηρίας), ώστε να αποφευχθεί η παλινδρόμηση χημειοεμβολικού μείγματος σε αυτό [10]. Η αιμάτωση του ζωτικού οργάνου διατηρείται μέσω παράπλευρης κυκλοφορίας.

### Λιπιοδόλη

Από το 1983 και μετέπειτα, αποτελεί συνήθη πρακτική στον χημειοεμβολισμό, η ανάμειξη του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου με λιπιοδόλη (Lipiodol-εικ.1β) [11]. Η τελευταία είναι ελαιώδης ιωδιούχο σκιαγραφικό, το οποίο, όταν εγχυθεί ενδαρτηριακά στο ήπαρ, δρα σαν εμβολικό υλικό και κατακρατείται από νεόπλαστο αρτηριακό δίκτυο και τα κύτταρα του όγκου, ενώ αντιθέτως αποβάλλεται εντός ολίγων ημερών από το υγιές ηπατικό παρέγχυμα, ή φαγοκυτταρώνεται από τα κύτταρα Kupffer [12]. Επιπλέον, στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, η λιπιοδόλη μπορεί να φθάσει μέχρι και τα πυλαία φλεβίδια γύρω από τον όγκο, μέσω του περιχολλαγγειακού δικτύου, μέσω των vasa vasorum της πυλαίας

φλέβας και μέσω αρτηριοπυλαίων επικοινωνιών του όγκου. Έτσι εξασφαλίζεται αντνεοπλασματική δράση ακόμη και σε τμήματα του όγκου που δεν έχουν αρτηριακή (ως συνήθως), αλλά πυλαία τροφοδοσία. Αυτό μπορεί να παρατηρηθεί στην περιφέρεια των ηπατωμάτων, σε όγκους με εξωκαπική επέκταση, καθώς και σε πρώιμα ηπατώματα που διατηρούν διπλή τροφοδοσία, τόσο από την ηπατική αρτηρία, όσο και από την πυλαία κυκλοφορία [2,13,14]. Τέλος, η λιπιοδόλη είναι έντονα ακτινοσκιερή, οπότε στον ακτινολογικό (ή με υπολογιστική τομογραφία) έλεγχο μετά χημειοεμβολισμό, η κατανομή της λιπιοδόλης παρέχει μια ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας [2]. Χάρη σε αυτές τις ιδιότητές της, η λιπιοδόλη χρησιμοποιείται ως μέσο μεταφοράς του χημειοθεραπευτικού προς τον όγκο-στόχο κατά τον χημειοεμβολισμό. Η λιπιοδόλη αναμειγνύεται με το χημειοθεραπευτικό φάρμακο και προκύπτει ένα γαλάκτωμα το οποίο χορηγείται ενδοαρτηριακά. Η ποσότητα της λιπιοδόλης που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από το μέγεθος και την αγγειοβρίθεια του όγκου [15]. Για υπεραγγειούμενους όγκους, η ποσότητα της λιπιοδόλης (σε ml), πρέπει να είναι διπλάσια έως τριπλάσια από την διάμετρο του όγκου, σε cm (δηλαδή 2-3 ml λιπιοδόλης/cm διαμέτρου του όγκου). Για υποαγγειούμενους όγκους, η απαιτούμενη ποσότητα λιπιοδόλης είναι μικρότερη (1ml λιπιοδόλης/cm διαμέτρου του όγκου).

Η χρήση της λιπιοδόλης στον χημειοεμβολισμό συνοδεύτηκε από σκεπτικισμό σχετικά με την σταθερότητα του συνδυασμού λιπιοδόλης-χημειοθεραπευτικού και με την ενδεχόμενη ραγδαία αποδέσμευση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό θα συνοδευόταν από βραχεία (και πιθανώς ανεπαρκή) έκθεση του όγκου στο χημειοθεραπευτικό και από υψηλές συγκεντρώσεις του χημειοθεραπευτικού στην συστηματική κυκλοφορία, με συνοδές παρενέργειες. Σε μια μελέτη [16], δεν διαπιστώθηκαν αξιόλογες διαφορές στην φαρμακοκινητική και την τοξικότητα, μεταξύ ενδοφλέβιας και ενδοαρτηριακής χορήγησης της δοξορουβικίνης, με ή χωρίς λιπιοδόλη. Σε άλλες μελέτες [17,18] διαπιστώθηκε ότι η σταθερότητα του γαλακτώματος λιπιοδόλης-χημειοθεραπευτικού εξαρτάται από την αναλογία όγκου μεταξύ της λιπιοδόλης και του υδατοδιαλυτού ιωδιούχου σκιαγραφικού που χρησιμοποιείται για την διάλυση της δοξορουβικίνης. Βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη σταθερότητα εξασφαλίζεται όταν η αναλογία λιπιοδόλης/διαλύματος δοξορουβικίνης είναι 2-4/1. Βρέθηκε επίσης, ότι η προσθήκη τεμαχιδίων gelfoam σαν εμβολικό υλικό βελτιώνει

περαιτέρω την φαρμακοκινητική του μείγματος λιπιοδόλης-δοξορουβικίνης, και εξασφαλίζει βραδύτερη απελευθέρωση της δοξορουβικίνης και μικρότερη έκπλυσή της προς τη συστηματική κυκλοφορία [19]. Παρόλα αυτά, είναι πρακτικώς αδύνατο να υπολογιστεί ακριβώς η ποσότητα του φαρμάκου που εναποτίθεται εντός του όγκου σε κάθε συνεδρία χημειοεμβολισμού. Επιπλέον, η μεγάλη ποικιλία σχημάτων και τεχνικών χορήγησης του συνδυασμού λιπιοδόλης-χημειοθεραπευτικού προκαλεί δυσκολίες στην σύγκριση και ομαδοποίηση των αποτελεσμάτων διαφόρων κλινικών μελετών.

### Χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Μέχρι σήμερα, έχει χρησιμοποιηθεί στον χημειοεμβολισμό μια μεγάλη ποικιλία φαρμάκων, ή συνδυασμοί αυτών. Στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η δοξορουβικίνη, η επιρουβικίνη και η cis-platin, και σπανιότερα η mitomycin-C, η mitoxantrone, SMANCS κ.α [1,2,20]. Έχουν εφαρμοστεί επίσης διπλά σχήματα, όπως Doxorubicin/epirubicin+ mitomycin C, ή Doxorubicin/epirubicin+ cisplatin και τριπλά σχήματα (Doxorubicin+cisplatin+mitomycin C). Πάντως συνηθέστερη είναι η μονοθεραπεία με δοξορουβικίνη. Η συνήθης δόση του φαρμάκου ανά συνεδρία είναι 20-100mg για την δοξορουβικίνη και 10-120 mg για τη cisplatin. Τα δοσολογικά σχήματα είναι ποικίλα. Κάποιοι ειδικοί καθορίζουν τη δόση του φαρμάκου ανάλογα με την επιφάνεια σώματος και το βάρος του ασθενούς, το μέγεθος του όγκου και τα επίπεδα χολερυθρίνης, ενώ άλλοι χορηγούν σταθερή δόση φαρμάκου ανά συνεδρία [2]. Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις για την υπεροχή ενός φαρμακευτικού σχήματος έναντι κάποιου άλλου.

Για τον χημειοεμβολισμό μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο χρησιμοποιούνται η mitomycin-C, η ιρινοτεκάνη και η gemcitabin μεμονωμένα ή σε διάφορους συνδυασμούς [20,21]. Για μεταστάσεις από άλλους όγκους καθώς και για ανεγχείρητα χολαγγειοκαρκινώματα χρησιμοποιείται mitomycin-C, gemcitabin, cisplatin, oxaliplatin [20].

### Μικροσφαιρίδια εκλύοντα χημειοθεραπευτικό φάρμακο

Τα μικροσφαιρίδια που εκλύουν χημειοθεραπευτικό φάρμακο (Drug-Eluting Beads, DEBs) αποτελούν μια πρόσφατη εξέλιξη στον τομέα των υλικών του χημειοεμβολισμού (εικ. 1γ). Πρόκειται για μικροσφαιρίδια γέλης τα οποία in vitro μπορούν να προσροφούν φάρμακα τύπου ανθρακυκλίνης σε μορφή άλατος (όπως η υδροχλωρική

δοξορουβικίνη), με μηχανισμό ανταλλαγής ιόντων. Ο χρόνος που απαιτείται για να ολοκληρωθεί η καθήλωση του φαρμάκου εξαρτάται από το μέγεθος των μικροσφαιριδίων (από 20' για τα μικρότερα, έως 120' για τα μεγαλύτερα σφαιρίδια, για την δόση των 25mg δοξορουβικίνης) [22]. Όταν ολοκληρωθεί η διαδικασία αυτή, η ποσότητα του ελεύθερου-μη προσροφηθέντος φαρμάκου στο διάλυμα είναι ελάχιστη (<1%)[23]. Έτσι επιτυγχάνεται μεγάλη ακρίβεια στην δόση του φαρμάκου που μέσω των DEBs καταλήγει στον όγκο. Πριν από τη χρήση τους για χημειοεμβολισμό, γίνεται ανάμειξη των φορτωμένων μικροσφαιριδίων με μη ιονικό ιωδιούχο σκιαγραφικό σε αναλογία όγκου 1:1 και το τελικό διάλυμα εγχέεται βραδέως, υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, εντός των τροφοφόρων αγγείων του όγκου διαμέσου καθετήρα ή μικροκαθετήρα. Συνήθως χορηγούνται πρώτα τα μικρότερα σφαιρίδια (100-300 μm) και ακολουθούν τα μεγαλύτερα [24]. Η διαδικασία αποδέσμευσης του φαρμάκου βασίζεται επίσης σε ιονικό μηχανισμό και ο ρυθμός της έχει υπολογιστεί πειραματικά. Ο ρυθμός αποδέσμευσης της δοξορουβικίνης εξαρτάται από το ιονικό φορτίο του υλικού εντός του οποίου ευρίσκονται τα σφαιρίδια καθώς και από το μέγεθος των σφαιριδίων, όντας ταχύτερος στα μικρότερα σφαιρίδια. Αυτό αποδίδεται στην συνολικά μεγαλύτερη επιφάνεια των τελευταίων [25].

Η βαθμιαία απελευθέρωση του φαρμάκου από τα σφαιρίδια εξασφαλίζει πολύ παρατεταμένη έκθεση του όγκου στο χημειοθεραπευτικό. Στον χημειοεμβολισμό του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, η χορηγούμενη μέσω DEBs δοξορουβικίνη έχει χρόνο ημιζωής 150-1730 ώρες ανάλογα με το μέγεθος των σφαιριδίων, ενώ το ίδιο φάρμακο χορηγούμενο με λιπιοδόλη έχει χρόνο ημιζωής 1 ώρα [22]. Με τα DEBs επιτυγχάνεται επίσης πάνω από 4 φορές υψηλότερη συγκέντρωση δοξορουβικίνης εντός του όγκου συγκριτικώς με το ίδιο φάρμακο όταν χορηγείται ενδαρτηριακώς χωρίς DEBs [26]. Επίσης, τα επίπεδα της δοξορουβικίνης στη συστηματική κυκλοφορία (τόσο η μέγιστη συγκέντρωση, όσο και η AUC-area under the curve) είναι πολύ χαμηλότερα στον χημειοεμβολισμό με DEBs σε σχέση με τον συμβατικό [26].

Η παρουσία των DEBs εντός των νεοπλασματικών αγγείων προκαλεί ισχαιμία, στην οποία προστίθεται η κυτταροτοξική δράση της βραδέως αποδεσμευόμενης δοξορουβικίνης. Η νέκρωση εξαρτάται από το μέγεθος των σφαιριδίων, όντας πιο εκτεταμένη και με φυγόκεντρη κατανομή γύρω από

συσσωρεύσεις μικρότερων σφαιριδίων (100-300 μm) [27]. Πιστεύεται ότι τα μικρότερα σφαιρίδια αποφράσσουν πολύ περιφερικά αγγεία εμποδίζοντας την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Η τοξική δράση της δοξορουβικίνης στην περίπτωση αυτή είναι ισχυρότερη, καθώς το φάρμακο δεν απάγεται από τα παράπλευρα, ούτε μεταβολίζεται από τα κατεστραμμένα ηπατοκύτταρα. Αντιθέτως, DEBs μεγαλύτερης διαμέτρου (700-900 μm) προκαλούν λιγότερο εκτεταμένη νέκρωση, η οποία αφορά κυρίως αγγεία και δεν έχει φυγόκεντρη κατανομή [27]. Πειραματικά βρέθηκε ότι τα επίπεδα της δοξορουβικίνης εντός του όγκου είναι τέτοια, ώστε να προκαλείται νέκρωση αυτού για τουλάχιστον 14 ημέρες, με τη μέγιστη δράση της να τοποθετείται στις 7 ημέρες μετά το χημειοεμβολισμό [26].

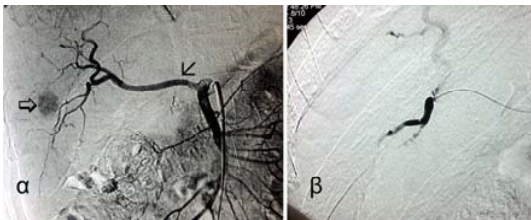
Για τον χημειοεμβολισμό ηπατικών μεταστάσεων (ιδιαίτερα από καρκίνο παχέως εντέρου), τα μικροσφαιρίδια φορτώνονται με ιρινοτεκάνη, η οποία είναι χημειοθεραπευτικό φάρμακο που ήδη χρησιμοποιείται ευρέως για την ενδοφλέβια χημειοθεραπεία των εν λόγω μεταστάσεων. Η ποσότητα της ιρινοτεκάνης που μπορεί να προσροφηθεί *in vitro* από τα μικροσφαιρίδια σε δόση φθάνει τα 50mg/ml σφαιριδίων. Όπως και με την δοξορουβικίνη, η δέσμευση της ιρινοτεκάνης από τα DEBs είναι πολύ αποτελεσματική (90-99% του φαρμάκου μεταφέρεται από το ελεύθερο διάλυμα στα σφαιρίδια) και εξαρτάται από το μέγεθος και τον τύπο των σφαιριδίων, την αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου στο διάλυμα και τον διαθέσιμο χρόνο φόρτωσης. Επίσης, μελέτες με πειραματικούς όγκους (VX2 liver tumour model) δείχνουν σαφή υπεροχή των εκλυόντων ιρινοτεκάνη μικροσφαιριδίων σε σχέση με την ενδαρτηριακή ή ενδοφλέβια χορήγηση ιρινοτεκάνης, όσον αφορά στην παρατεταμένη και υψηλή συγκέντρωση συγκέντρωση φαρμάκου εντός του όγκου, στα χαμηλά επίπεδα φαρμάκου στην συστηματική κυκλοφορία και στα υψηλά ποσοστά νέκρωσης των όγκων [27].

Συνοπτικά, τα DEBs παρουσιάζουν αρκετές διαφορές σε σχέση με τον συνδυασμό λιπιοδόλης-χημειοθεραπευτικού-εμβολικού υλικού που χρησιμοποιείται στον «συμβατικό» χημειοεμβολισμό. Τα DEBs ενσωματώνουν σε μια δομή τον φορέα του φαρμάκου και το εμβολικό μέσο. Η πρόσληψη του χημειοθεραπευτικού από τα DEBs είναι σταθερή και προβλέψιμη, η δε απελευθέρωσή του εντός του όγκου είναι πιο βαθμιαία και παρατεταμένη σε σύγκριση με το μείγμα λιπιοδόλης. Φαίνεται ότι, σε σύγκριση με την χρήση λιπιοδόλης, η διαδικασία του χημειο-

εμβολισμού με DEBs είναι απλούστερη και μπορεί πιο εύκολα να προτυποποιηθεί [28].

### ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ο ασθενής είναι νηστικός και πριν την επέμβαση λαμβάνει ενδοφλεβίως ενυδάτωση, αναλγητική, αντιβιοτική και αντιεμετική αγωγή. Διενεργείται τοπική αναισθησία στην δεξιά βουβωνική χώρα και καθετηριασμός της μηριαίας αρτηρίας με την μέθοδο Seldinger. Με την χρήση κατάλληλου αγγειογραφικού καθετήρα (συνήθως Cobra 1ή Simmons 1, διαμέτρου 4Fr ή 5Fr) γίνεται καθετηριασμός του αλλίρειου τρίποδα και αγγειογραφικός έλεγχος για τη μελέτη της αγγειακής ανατομίας και την ανάδειξη της νεοαγγείωσης των βλαβών-στόχων [1,2,20]. Γίνεται επίσης έλεγχος της άνω μεσεντερίου αρτηρίας, λόγω της μεγάλης συχνότητας έκφυσης της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας (15%) από αυτήν (εικ. 2). Στις καθυστερημένες λήψεις (φλεβική φάση) της αγγειογραφίας ελέγχεται η βατότητα της πυλαίας φλέβας, αν και οι σύγχρονες μέθοδοι εγκάρσιας απεικόνισης είναι πιο αποτελεσματικές στο θέμα αυτό [20].



**Εικόνα 2**

α) Εκλεκτική αγγειογραφία άνω μεσεντερίου αρτηρίας, όπου αναδεικνύεται η έκφυση της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας (βέλος), από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, και η σκιαγράφηση αγγειοβριθούς όγκου-ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ανοικτό βέλος). β) Πλήρης εξάλειψη της παθολογικής αγγείωσης μετά από χημειοεμβολισμό με DEBs.

Ο βαθμός της εκλεκτικότητας του χημειοεμβολισμού (λοβαίος, τμηματικός, υποτμηματικός) εξαρτάται από το μέγεθος και την κατανομή των όγκων, καθώς και από την τεχνική ευχέρεια για προσπέλαση περιφερικών αρτηριακών κλάδων [7,20]. Λοβαίος εμβολισμός, με το άκρο του καθετήρα εντός της δεξιάς ή αριστερής ηπατικής αρτηρίας, διενεργείται σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων ή πολυάριθμων όγκων, που καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του λοβού, ή όταν η πιο εκλεκτική προσπέλαση δεν είναι τεχνικά εφικτή (π.χ λόγω ελικώσεων, στενώσεων, εκφύσεων υπό οξεία γωνία κλπ). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις πρέπει να προτιμάται ο τμηματικός ή υποτμη-

ματικός εμβολισμός, με καθετηριασμό των αντίστοιχων κλάδων της ηπατικής αρτηρίας, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η εναπόθεση χημειοεμβολικού μείγματος στο υγιές παρέγχυμα. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο τμηματικός ή υποτμηματικός εμβολισμός είναι όχι μόνο ασφαλέστερος, αλλά και αποτελεσματικότερος συγκριτικά με την λιγότερο εκλεκτική (λοβαία) προσέγγιση [29]. Σε νεοπλασματική προσβολή και των δύο ηπατικών λοβών, γίνεται αντιμετώπιση των βλαβών του κάθε λοβού με ξεχωριστές συνεδρίες χημειοεμβολισμού, που χρονικά απέχουν μεταξύ τους 2-4 εβδομάδες. Για τον υπερεκλεκτικό καθετηριασμό των τροφοφόρων αγγείων του όγκου είναι σημαντική η χρήση υδρόφιλων καθετήρων και υδρόφιλων οδηγών συρμάτων, καθώς και μικροκαθετήρων μαζί με τα αντίστοιχα μικροσύρματα (εικ.3).

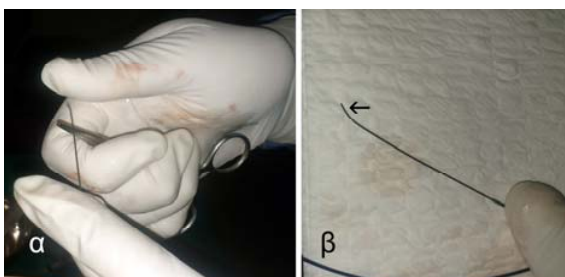


**Εικόνα 3**

Κλινική φωτογραφία από συνεδρία χημειοεμβολισμού. Διακρίνονται: το αγγειακό θηκάρι στην μηριαία αρτηρία (βέλος), ο αγγειογραφικός καθετήρας (διπλό βέλος) και ο μικροκαθετήρας (ανοικτό βέλος).

Με τα υλικά αυτά μπορούν να καθετηριαστούν μικρά και ελικοειδή αγγεία, χωρίς μεγάλο κίνδυνο ιατρογενούς διαχωρισμού, θρόμβωσης ή ρήξης αυτών. Οι μικροκαθετήρες είναι διαμέτρου 2-3 Fr, εισάγονται με ομοαξονικό τρόπο δια των συμβατικών αγγειογραφικών καθετήρων και με τη βοήθεια των αντίστοιχων μικροσυρμάτων (0,014"-0,016") καθιστούν εφικτό τον καθετηριασμό υποτμηματικών κλάδων της ηπατικής αρτηρίας και την χορήγηση του εμβολικού υλικού σχεδόν αποκλειστικά στα τροφοφόρα του όγκου και όχι στο υπόλοιπο παρέγχυμα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στον χημειοεμβολισμό ηπατωμάτων επί εδάφους κίρρωσης, οπότε υπάρχει πιθανότητα απορρύθμισης της ηπατικής λειτουργίας, εάν μαζί με τον όγκο εμβολισθεί και σημαντικό μέρος του υπόλοιπου ηπατικού παρεγχύματος [20]. Η χρήση

των παραπάνω υλικών διευκολύνει επίσης και τον καθετηριασμό εξωηπατικών τροφοφόρων αρτηριών, οι οποίες συχνά απαντώνται στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ιδιαίτερα μετά από επανειλημμένους χημειοεμβολισμούς που έχουν καταργήσει την ηπατική αρτηριακή τροφοδοσία των όγκων. Συχνές εξωηπατικές τροφοφόρες αρτηρίες είναι οι κάτω φρενικές, οι μεσοπλευρίες και οι έσω μαστικές [30]. Η κατευθυντικότητα των μικροσυρμάτων και μικροκαθετήρων διευκολύνεται με την κατάλληλη διαμόρφωση του άκρου τους, σε διάφορες γωνίες (εικ. 4).



**Εικόνα 4**

α) Διαμόρφωση του άκρου του μικροσύρματος με τη βοήθεια λαβίδας. β) Μικροσύρμα με κυρτό άκρο, για τη διευκόλυνση του υπερεκλεκτικού καθετηριασμού.

Όταν η αγγειακή ανατομία της περιοχής του όγκου είναι περίπλοκη, ή όταν ο όγκος δεν έχει σημαντικά αυξημένη αγγείωση σε σχέση με το ηπατικό παρέγχυμα, μπορεί να είναι δύσκολη η αγγειογραφική διάκριση των τροφοφόρων αγγείων του όγκου από γειτονικούς μη νεοπλασματικούς κλάδους. Στις περιπτώσεις αυτές, αν το αγγειογραφικό μηχάνημα διαθέτει την κατάλληλη τεχνολογία (flat-panel detector), μπορεί να διενεργηθεί υπολογιστική τομογραφία κατά την διάρκεια ενδαρτηριακής έγχυσης σκιαγραφικού στον υπό μελέτη αρτηριακό κλάδο (C-arm CT) [31]. Αν ο αρτηριακός κλάδος είναι πράγματι τροφοφόρος του όγκου, η ενδαρτηριακή έγχυση σκιαγραφικού θα προκαλέσει σκιαγράφιση του όγκου, ενώ στην αντίθετη περίπτωση θα σκιαγραφηθεί τμήμα του παρακείμενου φυσιο-

λογικού ήπατος. Στην ίδια αρχή βασίζεται και η διεπεμβατική καθοδήγηση του χημειοεμβολισμού με υπερηχογραφία μετά ενδαρτηριακή χορήγηση ενισχυτή ηχογένειας [32].

Όταν εξασφαλιστεί η καλύτερη (κατά την κρίση του θεράποντος) θέση του (μικρο)καθετήρα, μπορεί να αρχίσει η ενδαρτηριακή χορήγηση του χημειοεμβολικού μείγματος. Αυτή γίνεται αργά, υπό συνεχή ακτινοσκόπηση, ώστε να ελέγχεται η ροή του μείγματος εντός των τροφοφόρων του όγκου και να γίνει άμεσα αντιληπτή τυχόν παλινδρόμηση (back flow) του υλικού μέσα σε αγγεία του υγιούς ήπατος ή παρακείμενων οργάνων. Ο χημειοεμβολισμός θεωρείται ότι έχει ολοκληρωθεί, όταν αγγειογραφικά διαπιστωθεί εξάλειψη της σκιαγράφησης του νεόπλαστου δικτύου (tumor blush) και στάση ροής στα τροφοφόρα αγγεία του όγκου [2,20].

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας εξασφαλίζεται αιμόσταση στην θέση της παρακέντησης και ο ασθενής νοσηλεύεται συνήθως για 24 ώρες. Στο διάστημα αυτό συνεχίζει να λαμβάνει ενυδάτωση, αναλγητική, αντιβιοτική (π.χ μετρονιδαζόλη 500mg /8ωρο και κεφουροξίμη 750mg/8ωρο) και αντιεμετική αγωγή [20].

#### ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από την παραπάνω παρουσίαση είναι σαφές ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία υλικών, φαρμάκων, εξοπλισμού και τεχνικών που χρησιμοποιούνται κατά τον χημειοεμβολισμό ηπατικών όγκων. Η επιλογή εξαρτάται από την διαθεσιμότητα των παραπάνω στοιχείων στο κάθε κέντρο, από την εμπειρία και προσωπική προτίμηση του επεμβατικού ακτινολόγου, καθώς και από το ειδικό κλινικό πρόβλημα που συνοδεύει κάθε ασθενή. Οι σχετικές τεχνολογικές εξελίξεις των τελευταίων ετών έχουν αυξήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού, καθώς και τον αριθμό των ασθενών με ανεγχείρητους ηπατικούς όγκους, που μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη μέθοδο αυτή.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist*. 2003;8:425-37.
2. Shin SW. The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2009;10:425-34.
3. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987;7:952-963.
4. Breedis C, Young G. Blood supply of neoplasms of the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969-985.
5. Healy JE. Vascular patterns in human metastatic liver tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:1187-1193.
6. Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF. Embolotherapy: agents, clinical applications, and techniques. *Radiographics* 1994;14: 623-643
7. Shah RP, Brown KT, Sofocleous CT. Arterially directed therapies for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:590-602.
8. Flowerdew A D, Richards H K, Taylor I. Temporary blood flow stasis with degradable starch microspheres (DSM) for liver metastases in a rat model. *Gut*. 1987; 28: 1201–1207.
9. Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol* 2009; 29:2570–2581
10. Inaba Y, Arai Y, Matsueda K, Takeuchi Y, Aramaki T. Right gastric artery embolization to prevent acute gastric mucosal lesions in patients undergoing repeat hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:957–963.
11. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi Y, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* 1983;52:2193-2200
12. Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, Wallace S. Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. *Invest Radiol* 1994;29:990-993
13. Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology* 1985;154:25-29
14. Okayasu I, Hatakeyama S, Yoshida T, et al. Selective and persistent deposition and gradual drainage of iodized oil, Lipiodol in the hepatocellular carcinoma after injection into the feeding hepatic artery. *Am J Clin Pathol* 1988;90:536-544
15. Cheng HY, Shou Y, Wang X, Xu AM, Chen D, Jia YC. Adjustment of lipiodol dose according to tumor blood supply during transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma by multidetector helical CT. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2753-5
16. Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: effect of coadministration of Lipiodol. *J Hepatol* 1991;13:120-127
17. Heresbach D, Raoul JL, Bentue-Ferrer D, Bretagne JF, Van den Driessche J, Gastard J. Chemotherapy combined with Lipiodol. In vitro study of the kinetics of release of adriamycin. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:775-778
18. Sakaguchi H, Uchida H, Nishimura Y, Guo QY, Yoshimura H, Ohishi H. Pharmacokinetic study of adriamycin in the emulsion mixed with Lipiodol-difference resulting from composition and methods of preparation, and behavior after mesenteric arterial injection in rat. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991;18:1349-1355
19. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* 1992;70:585-590
20. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Brontzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:765-774.
21. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology*. 2009;250:281-289.
22. Lewis AL, Gonzalez MV, 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
23. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, Brown JE, Stratford PW. Doxorubicin eluting beads – 1: Effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med*. 2007; 18:1691–1699
24. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31:269-280.
25. Gonzalez MV, Tang Y, Phillips GJ, et al. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro:in-vivo correlation. *J Mater Sci Mater Med*. 2008;19:767-775
26. Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer.

- Clin Cancer Res. 2006; 12:2563-2567.
27. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1335-1343.
  28. Blümmel J., Reinhardt S., Schäfer M., Gilbert C., Sun L., Ren J. Drug-eluting beads in the treatment of hepatocellular carcinoma and colorectal cancer metastases to the liver. *European Oncology & Haematology.* 2012; 3: 162-166.
  29. Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 ;8:1643-1650.
  30. Ji SK, Cho YK, Ahn YS, et al. Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 2008;9:534-540
  31. Kim HC, Chung JW, Lee W. Recognizing extrahepatic collateral vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization. *Radiographics* 2005;25: 25–39
  32. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M et al. Usefulness of cone-beam computed tomography during ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinomas that cannot be showed on angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:255–264
  33. Moschouris H, Malagari K, Kalokairinou M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography with intraarterial administration of SonoVue for guidance of transarterial chemoembolization: an initial experience. *Med Ultrason.* 2011;13:296-301.

---

## Review

### TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION OF LIVER TUMORS. A REVIEW. PART I: MATERIALS AND TECHNIQUE

**H.Moschouris, M.G Papadaki, D. Matsaidonis**

Radiology Department, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(3):138-145)

#### ABSTRACT

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is widely applied as a palliative, neo-adjuvant or symptomatic treatment for a variety of malignant primary or secondary liver tumors. The safety and efficacy of TACE are based: (a) on the dual blood supply of the normal liver via the hepatic artery and the portal vein, (b) on the supply of the vast majority of liver tumors almost exclusively from the hepatic artery, and (c) on the development and utilization of materials, equipment and techniques which guarantee the delivery of the embolic and chemotherapeutic agents to the target tumor and minimize the risk of injury to non-tumor liver or adjacent organs. This work is a review of the most commonly used materials, drugs and techniques in the current practice of TACE.

**Keywords:** chemoembolization, TACE, liver tumors.

---