

Διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός ηπατικών όγκων: μια ανασκόπηση. Μέρος II: Κλινικές εφαρμογές

I. Μοσχούρης, Μ. Παπαδάκη, Δ. Ματσαϊδώνης

Ακτινολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του ανεγχείρητου, ενδιάμεσου σταδίου κατά BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ). Εφαρμόζεται επίσης για την αντιμετώπιση αιμορραγίας που προκαλείται από ρήξη του ΗΚΚ, σε ασθενείς που βρίσκονται σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος, σαν μέσο υποσταδιοποίησης του ΗΚΚ και στις μετεγχειρητικές υποτροπές του όγκου αυτού. Ο χημειοεμβολισμός χρησιμοποιείται ακόμη για την αντιμετώπιση του ανεγχείρητου ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος και ηπατικών μεταστάσεων από διάφορους όγκους, ιδιαίτερα μετά από αποτυχία της συστηματικής χημειοθεραπείας. Ηπατικές μεταστάσεις που υποβάλλονται συχνά σε χημειοεμβολισμό είναι αυτές που προέρχονται από καρκίνο του παχέος εντέρου και από νευροενδοκρινείς όγκους. Τέλος ο χημειοεμβολισμός σχετίζεται με μια ποικιλία αντενδείξεων και επιπλοκών, οι οποίες πρέπει να είναι καλά γνωστές προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Λέξεις ευρετηρίου: χημειοεμβολισμός, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, χολαγγειοκαρκίνωμα, ηπατικές μεταστάσεις

Παραπομπή:

I. Μοσχούρης, Μ. Παπαδάκη, Δ. Ματσαϊδώνης. Διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός ηπατικών όγκων: μια ανασκόπηση. Μέρος II: Κλινικές εφαρμογές. Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(4): 198-212

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αυτό το μέρος της ανασκόπησης περιγράφεται ο ρόλος του χημειοεμβολισμού στην θεραπευτική αντιμετώπιση διάφορων κακοήθων ηπατικών όγκων. Σε μερικές περιπτώσεις, όπως στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, υπάρχει συσσωρευμένη μεγάλη εμπειρία και έχουν αποσαφηνιστεί ο ρόλος, τα θεραπευτικά οφέλη και οι ενδείξεις της μεθόδου. Σε άλλες περιπτώσεις η μέθοδος βρίσκεται ακόμη υπό αξιολόγηση και ο

ρόλος της δεν έχει ακόμη καθοριστεί με ακρίβεια, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μικρές σειρές ασθενών. Σκόπιμη είναι επίσης η σύντομη αναδρομή στις αντενδείξεις του χημειοεμβολισμού (πίνακας 1) και στις πιθανές επιπλοκές του. Η γνώση αυτών και η αυστηρή εφαρμογή κριτηρίων επιλογής των ασθενών συνιστούν τη βάση για την αύξηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του χημειο-εμβολισμού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ**I. Αγγειογραφικές αντενδείξεις**

- Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε ιωδιούχο σκιαγραφικό
- Σοβαρή διαταραχή της πήκτικότητας (αιμοπετάλια < 50,000/mm³)
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 2 mg/dL)
- Αδυναμία προσπέλασης και καθετηριασμού της ηπατικής αρτηρίας

II. Αντενδείξεις σχετικές με την ηπατική λειτουργία

- Χολερυθρίνη > 3,5 mg/dL
- LDH > 425 IU/L,
- AST > 100 IU/L
- Child-Pugh score ≥ 8

III. Αντενδείξεις σχετικές με την έκταση του όγκου

- Εξωηπατικές εντοπίσεις
- Θρόμβωση του στελέχους της πυλαίας φλέβας
- Νεοπλασματική διήθηση > 75% του συνολικού όγκου του ήπατος

IV. Αντενδείξεις σχετικές με τη χορήγηση χημειοθεραπευτικού

- Λευκά αιμοσφαίρια < 3,000/mm³;
- Ουδετερόφιλα < 1,500/mm³;
- Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 50 %

V. Αντενδείξεις σχετικές με τη φυσική κατάσταση του ασθενούς

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status > 2
- Karnofsky score < 70

Σημείωση: Οι περισσότερες από τις αντενδείξεις που αναφέρονται παραπάνω είναι σχετικές. Πχ ασθενής με περιορισμένη εξωηπατική νόσο και ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου συνήθως δεν αποκλείεται από τον χημειοεμβολισμό, αν ο τελευταίος αναμένεται να ωφελήσει περισσότερο από τη συστηματική χημειοθεραπεία. Επίσης, οι τιμές που αναφέρονται στις ποσοτικές παραμέτρους δυνατόν να διαφέρουν στις διάφορες δημοσιεύσεις ανάλογα με την εμπειρία των συγγραφέων και την υποδομή του κάθε εξειδικευμένου κέντρου.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ***Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα***

Ο ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) ενδιάμεσου σταδίου, ή σταδίου Β σύμφωνα με την ταξινόμηση BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [1]. Πρόκειται για ασθενείς με πολυεστιακή προσβολή, χωρίς αγγειακή διήθηση και με σχετικά καλή ηπατική

λειτουργία (εικόνα 1). Σε διάφορες μελέτες, ο χημειο-εμβολισμός έχει εξασφαλίσει ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης 15-61% [2]. Η μεγάλη αυτή διακύμανση θα πρέπει να αποδοθεί στην ανομοιογένεια των μελετών αναφορικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, την τεχνική και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν. Παρά τα αρχικά αμφίβολα αποτελέσματα, σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες του 2002,



Εικόνα 1. Χημειοεμβολισμός πολυεστιακού ΗΚΚ με μικροσφαιρίδια εκλύοντα δοξορουβικίνη. α) Αγγειογραφία πριν από τον χημειοεμβολισμό αναδεικνύει τουλάχιστον 3 αγγειοβριθείς εστίες ΗΚΚ (βέλη). Η δεξιά ηπατική αρτηρία (διακεκομμένο βέλος) εκφύεται από την άνω μεσεντέριο. β) Στην αγγειογραφία αμέσως μετά από τον χημειοεμβολισμό παρατηρείται σχεδόν πλήρης εξάλειψη της παθολογικής αγγείωσης των βλαβών.

διαπιστώθηκε ότι ο χημειοεμβολισμός παρατείνει την επιβίωση ασθενών με ΗΚΚ σε σύγκριση με την συντηρητική-συμπτωματική αγωγή. Στην πρώτη από αυτές [3], οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με χημειοεμβολισμό (δοξορουβικίνη + λιπιδόλη + σωματίδια gelfoam), εμβολισμό (σωματίδια gelfoam) ή συντηρητικά. Τα ποσοστά μονοετούς και διετούς επιβίωσης ήταν αντίστοιχα: 82% και 63% (χημειοεμβολισμός), 75% και 50% (εμβολισμός) και 63% και 27% (συντηρητική αγωγή). Η διαφορά στα ποσοστά αυτά μεταξύ χημειοεμβολισμού και συντηρητικής αγωγής ήταν στατιστικώς σημαντική ($p = 0,009$). Στην στατιστική ανάλυση, το είδος της θεραπείας βρέθηκε να είναι ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της επιβίωσης. Στην δεύτερη παρόμοια μελέτη [4], οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με χημειοεμβολισμό (δοξορουβικίνη +

λιπιδόλη + σωματίδια gelfoam) ή συντηρητικά. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p = 0,002$) στην επιβίωση των δύο ομάδων, με σαφή υπεροχή της ομάδας του χημειοεμβολισμού: Τα ποσοστά μονοετούς, διετούς και τριετούς επιβίωσης ήταν αντίστοιχα: 57%, 31%, και 26% για τον χημειοεμβολισμό και 32%, 11% και 3% για την συντηρητική αγωγή. Η παράταση της επιβίωσης με τον χημειοεμβολισμό επιβεβαιώνεται και σε μετα-αναλύσεις ικανού αριθμού τυχαιοποιημένων μελετών [5].

Η αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού με μικροσφαιρίδια εκλύοντα χημειοθεραπευτικό (Drug-Eluting Beads-DEBs) έχει επίσης αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες. Στην πρώτη από αυτές [6] παρατηρήθηκε αντικειμενική ανταπόκριση στο 66,6% των ασθενών (κριτήρια EASL), ετήσια επιβίωση στο

92,5% και διετής επιβίωση στο 88,9%. Σε πιο πρόσφατη μελέτη [7] με περισσότερους ασθενείς, παρατηρήθηκε αντικειμενική ανταπόκριση στο 66,2-85,5% των ασθενών και επιβίωση 97,05% και 91,1% για το έτος και την διατία αντίστοιχα. Σε μελέτη 173 ασθενών, με 5ετή παρακολούθηση, ο χημειοεμβολισμός με DEBs εξασφάλισε ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 22,5% και μέση επιβίωση 43,8 μήνες [8].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση του χημειοεμβολισμού με DEBs με τον χημειοεμβολισμό με λιποδόλη. Σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη [9], η πρώτη μέθοδος εξασφάλισε υψηλότερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης, αντικειμενικής ανταπόκρισης και ελέγχου της νόσου σε σχέση με τη δεύτερη (αντίστοιχα: 63%, 51% και 27%, έναντι 52%, 44% και 22%). Ακόμη, η πρώτη μέθοδος συνοδεύτηκε από χαμηλότερα ποσοστά ηπατοτοξικότητας και παρενεργειών της δοξορουβικίνης. Έχει καταγραφεί επίσης μια σχετική υπεροχή των μικροσφαιριδίων που εκλύουν χημειοθεραπευτικό έναντι του απλού εμβολισμού με μικροσφαιρίδια. Η πρώτη μέθοδος συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά πλήρους και μερικής ανταπόκρισης (26,8% έναντι 14% και 46,3% έναντι 41,9%) καθώς και από λιγότερες υποτροπές και μεγαλύτερο χρόνο για την εξέλιξη της νόσου (42.4 ± 9.5 εβδομάδες έναντι 36.2 ± 9.0 εβδομάδες, $p = 0,008$) [10]. Συνοπτικά, με εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων επιλογής, ο χημειοεμβολισμός αυξάνει την επιβίωση των ασθενών αυτών σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται σε συστηματική ή ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία ή λαμβάνουν μόνο συμπτωματική αγωγή.

Πέρα από τον κεντρικό ρόλο του χημειοεμβολισμού στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ ενδιάμεσου σταδίου, υπάρχουν μερικές ακόμη, ειδικότερες θεραπευτικές εφαρμογές του χημειοεμβολισμού στο ΗΚΚ.

Στην αυτόματη ρήξη και αιμορραγία του ΗΚΚ, ο ενδαρτηριακός εμβολισμός θεωρείται ως επείγουσα θεραπεία εκλογής [11]. Μετά από τον έλεγχο της αιμορραγίας δια του εμβολισμού, επιλεγμένοι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε εκτομή του όγκου. Επίσης σημαντική είναι η συμβολή του χημειοεμβολισμού, στην αντιμετώπιση της υποτροπής του ΗΚΚ μετά ηπατεκτομή [12]. Η αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού σε αυτή την υποομάδα ασθενών είναι υψηλή, γιατί οι υποτροπές συνήθως ανιχνεύονται σε μικρό μέγεθος, χάρη στην στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση. Σε μετεγχειρητικές υποτροπές ΗΚΚ που αντιμετωπίστηκαν με χημειοεμβολισμό αναφέρονται ποσοστά μονοετούς, τριετούς και πενταετούς επιβίωσης 72% -88%, 38%-48%, και 21%-27% αντίστοιχως [13-16].

Ο ρόλος του προεγχειρητικού χημειοεμβολισμού του ΗΚΚ είναι λιγότερο σαφής. Η μέθοδος χρησιμοποιείται σε όγκους που είναι οριακά μη εξαιρέσιμοι, προκειμένου να τους συρρικνώσει (downstaging) και να καταστήσει εφικτή την εκτομή τους. Επίσης, σε μη τυχαίοποιημένες μελέτες ο χημειοεμβολισμός φαίνεται να μειώνει το ποσοστό των μετεγχειρητικών υποτροπών του ΗΚΚ, όμως αλλού έχει διαπιστωθεί υψηλό ποσοστό επιπλοκών και επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας που επιδρά αρνητικά στο σχεδιαζόμενο χειρουργείο [17, 18]. Σε μια προοπτική, μη τυχαίοποιημένη μελέτη, ο προεγχειρητικός χημειοεμβολισμός είχε θετική επίδραση στο ποσοστό των ασθενών που ήταν ελεύθεροι νόσου στην πενταετία (51% για τους ασθενείς με προεγχειρητικό εμβολισμό έναντι 21% για τους ασθενείς με χειρουργείο μόνο). Ωστόσο, η συνολική πενταετής επιβίωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική (43% για τους ασθενείς με προεγχειρητικό εμβολισμό έναντι 38% για τους ασθενείς με χειρουργείο μόνο), λόγω της πρόκλησης ηπατικής ανεπάρκειας σε

μερικούς από τους χημειοεμβολισθέντες ασθενείς [19].

Ο χημειοεμβολισμός έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σαν ενδιάμεση θεραπεία ("bridge" therapy) για τον τοπικό έλεγχο του ΗΚΚ σε ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος. Η μέθοδος φαίνεται ότι προκαλεί σημαντική νέκρωση των όγκων-στόχων, αλλά όχι βελτίωση της επιβίωσης και μάλιστα έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα σηπτικών επιπλοκών στους ασθενείς που έλαβαν προμεταμοσχευτικό χημειοεμβολισμό. Ο προμεταμοσχευτικός χημειοεμβολισμός έχει εφαρμοστεί με αρκετά καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με όγκους άνω των 5 εκ. (οι οποίοι με τα συμβατικά κριτήρια είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση). Στην περίπτωση αυτή συνδυάζεται με χημειοθεραπεία [20].

Τέλος, ενθαρρυντικά αποτελέσματα προκύπτουν από τον συνδυασμό του χημειοεμβολισμού με άλλες επεμβατικές τεχνικές (θερμοκαυτηρίαση, διαδερμική έγχυση αιθανόλης [21, 22]). Η συνέργεια μεταξύ των δύο μεθόδων βασίζεται σε μερικά θεωρητικά δεδομένα: Η χημειοεμβολισμός συχνά είναι αποτελεσματικότερος στην περιφέρεια του όγκου στόχου, οπότε η θερμοκαυτηρίαση χρειάζεται για να ολοκληρώσει τη νέκρωση στο κέντρο του. Επιπλέον, η ισχαιμία που προκαλεί ο χημειοεμβολισμός φαίνεται ότι καθιστά τους νεοπλασματικούς ιστούς πιο ευαίσθητους στη θερμοκαυτηρίαση.

Ο συνδυασμός χημειοεμβολισμού με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, κυρίως sorafenib, έχει επίσης ενδιαφέρουσα θεωρητική βάση. Στο πρώτο μέρος αυτής της ανασκόπησης αναφέρθηκε ότι η ισχαιμία που προκαλείται από τον (χημειο)εμβολισμό αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη έκφραση από τα νεοπλασματικά κύτταρα του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Αυτή η βιολογική αντίδραση, όχι μόνο αυξάνει την αντοχή του όγκου στον χημειοεμβολισμό, αλλά και συσχετίζεται με

αυξημένη πιθανότητα εξωηπατικών μεταστάσεων και βραχύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου. Η sorafenib είναι αποτελεσματικός αναστολέας των υποδοχέων του VEGF, και με βάση τα παραπάνω, ο συνδυασμός της με τον χημειοεμβολισμό έχει μια ισχυρή θεωρητική βάση. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αυτός είναι εφικτός και ασφαλής. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτης φάσης II έχει καταγραφεί μια τάση ($p = 0,07$) για παράταση του χρόνου εξέλιξης της νόσου (TTP) για του ασθενείς που υπεβλήθησαν στον συνδυασμό σε σύγκριση με αυτούς που υπεβλήθησαν μόνο σε χημειοεμβολισμό. Αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών φάσης III, ώστε να διευκρινιστεί αν υπάρχει σαφές κλινικό πλεονέκτημα (π.χ στη συνολική επιβίωση) του συνδυασμού χημειοεμβολισμού-sorafenib [23].

Ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα

Πρόκειται για τον δεύτερο σε συχνότητα πρωτοπαθή κακοήγη όγκο του ήπατος, μετά από το ΗΚΚ, αν και πολύ σπανιότερο από αυτό. Όπως και το ΗΚΚ, το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα είναι χειρουργικά εξαιρέσιμο στην μειοψηφία των ασθενών (30%) κατά τον χρόνο της διάγνωσης, και η συστηματική χημειοθεραπεία δεν έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ο χημειοεμβολισμός του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος χρησιμοποιείται κυρίως σαν παρηγορική θεραπεία, με σκοπό τον τοπικό έλεγχο της νόσου και την παράταση της επιβίωσης. Χρησιμοποιείται επίσης στις υποτροπές της νόσου μετά από ηπατεκτομή [24, 25]. Σε σπάνιες περιπτώσεις ο χημειοεμβολισμός προκαλεί ικανή συρρίκνωση των όγκων καθιστώντας τους χειρουργικά εξαιρέσιμους [26]. Τα σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι ποικίλα, περιλαμβάνοντας ένα ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (δοξορουβικίνη, mitomycin-C, gemcitabin, cis-platin, oxaliplatin), λυποδόλη και

εμβολικά υλικά σε διάφορους συνδυασμούς. Έχει παρατηρηθεί μερική ανταπόκριση (κατά RECIST) 0-20%, ενώ η διάμεση επιβίωση των ασθενών 9,1-16,3μήνες [24-28]. Τα αποτελέσματα αυτά είναι υποδεέστερα από τα αντίστοιχα για το ΗΚΚ: Σε σχέση με το ΗΚΚ, το χολαγγειοκαρκίνωμα έχει χειρότερη βιολογική συμπεριφορά και είναι συχνότερα υποαγγειούμενο και ως εκ τούτου λιγότερο ευαίσθητο στον χημειοεμβολισμό. Για το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα έχει εφαρμοστεί και χημειοεμβολισμός με DEBs εκλύοντα ιρινοτεκάνη, δοξορουβικίνη ή oxaliplatin [29-31]. Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αν η μέθοδος αυτή είναι ουσιαστικά ανώτερη από τον συμβατικό χημειοεμβολισμό [31,32].

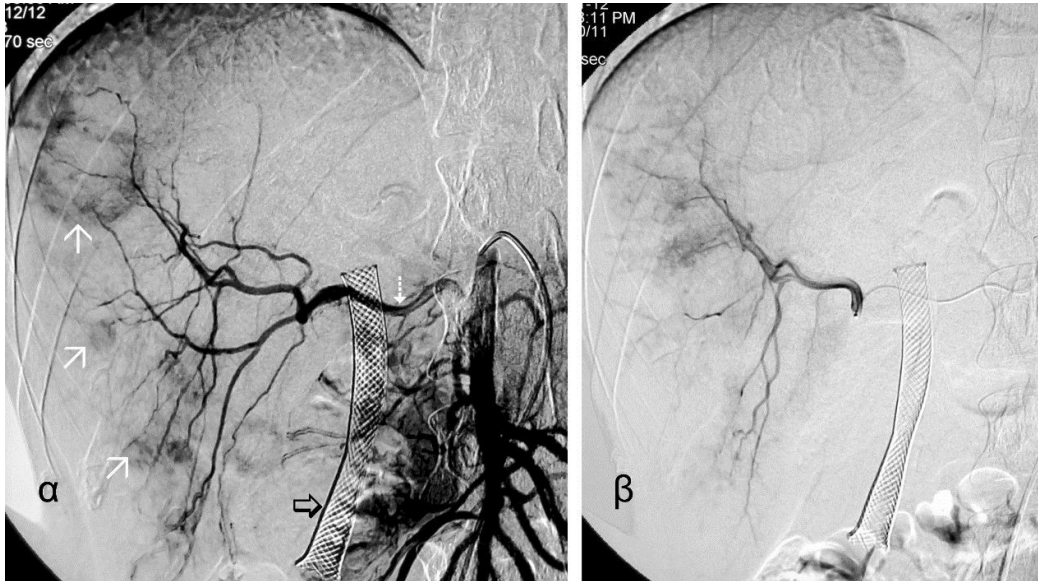
Ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου

Η χειρουργική εκτομή αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, εντούτοις μόνο 20% των ασθενών αυτών είναι κατάλληλοι για χειρουργείο. Η συστηματική χημειοθεραπεία, με την προσθήκη νέων φαρμάκων, προσφέρει σημαντική παράταση της επιβίωσης των ασθενών αυτών, με μέσο όρο τα 2 έτη [33]. Ο χημειοεμβολισμός έχει θέση στην αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων που δεν προσφέρονται για ριζική (χειρουργική ή μέσω θερμοκαυτηρίασης) θεραπεία και όταν η συστηματική χημειοθεραπεία συνοδεύεται από απαράδεκτη τοξικότητα ή από πρόοδο της ηπατικής νόσου. Ο χημειοεμβολισμός στην αντιμετώπιση των μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί : Α) Ως παρηγορική θεραπεία (το συνηθέστερο ενδεχόμενο), με σκοπό την παράταση της επιβίωσης του αρρώστου, και τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής του, χωρίς να αναμένεται η πλήρης εκρίζωση της νόσου (εικόνα 2). Β) Ως νέο-επικουρική

(neo-adjuvant) θεραπεία, με σκοπό την μείωση του αριθμού και μεγέθους των μεταστάσεων, οι οποίες στην συνέχεια θα εξαιρεθούν χειρουργικά ή θα αντιμετωπιστούν με θερμοκαυτηρίαση, με σκοπό την πλήρη εκρίζωσή τους. Γ) Ως συμπτωματική θεραπεία για την ανακούφιση από συμπτώματα, όπως άλγος από διάταση της ηπατικής κάψας από ογκώδεις βλάβες [34].

Σε μια από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών (n=463) με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, που αντιμετωπίστηκαν με χημειοεμβολισμό με λιπιδόλη και χημειοθεραπευτικά, διαπιστώθηκε μερική ανταπόκριση στο 14,7% των ασθενών, σταθερή νόσος στο 48,2% και πρόοδος της νόσου στους υπόλοιπους. Το 62% των ασθενών επιβίωσαν για ένα έτος μετά τον χημειοεμβολισμό και το 28% για δύο έτη. Η διάμεση επιβίωση μετά την έναρξη των συνεδριών χημειοεμβολισμού ήταν 14 μήνες [34]. Σε μικρότερες μελέτες με παρόμοια μεθοδολογία, αναφέρεται ανταπόκριση 22.8-29% και διάμεση επιβίωση μετά τον χημειοεμβολισμό 8,6-14 μήνες [35-37]. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ο χημειοεμβολισμός ήταν καλά ανεκτή θεραπεία.

Τα τελευταία χρόνια οι εν λόγω μεταστάσεις έχουν επίσης αντιμετωπιστεί με χημειοεμβολισμό με μικροσφαιρίδια εκλύοντα ιρινοτεκάνη (Drug-Eluting-Beads-Irinotecan, DEBIRI). Με βάση τα κριτήρια RECIST, βρέθηκε αντικειμενική (πλήρης ή μερική) ανταπόκριση στο 18,1-51% και η διάμεση επιβίωση κυμάνθηκε από 15,2-25 μήνες. Το ελεύθερο προόδου της νόσου διάστημα ήταν της τάξης των 11 μηνών. Άλλα ενδιαφέροντα σημεία ήταν η αναφερόμενη βελτίωση της ποιότητας ζωής για ικανό χρονικό διάστημα (32 εβδομάδες) καθώς και η χρήση του DEBIRI σαν μέσο υποσταδιοποίησης αρκετών ασθενών (20-40%), οι οποίοι μετά



Εικόνα 2. Χημειοεμβολισμός ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου με μικροσφαιρίδια εκλύοντα ιρινοτεκάνη. α) Αγγειογραφία πριν από τον χημειοεμβολισμό αναδεικνύει πολλαπλές μεταστάσεις με παθολογική, κατ' εξοχήν περιφερική αγγείωση. Η δεξιά ηπατική αρτηρία (διακεκομμένο βέλος) εκφύεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, όπως και στην προηγούμενη περίπτωση. Παρατηρείται επίσης ενδοπρόθεση (stent) εντός του κοινού χοληδόχου πόρου (κενό βέλος), για την αντιμετώπιση εξωγενούς συμπίεσης του τελευταίου από λεμφαδενοπάθεια στην πύλη του ήπατος. β) Στην αγγειογραφία αμέσως μετά από τον χημειοεμβολισμό παρατηρείται σημαντική μείωση της παθολογικής αγγείωσης των βλαβών.

υπεβλήθησαν σε μεταστασεκτομή. Τα παραπάνω δεδομένα αφορούν σε μικρού ή μεσαίου μεγέθους σειρές (n=10-82) [38]. Στην μοναδική έως σήμερα τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη [39], ο DEBIRI χημειοεμβολισμός βρέθηκε ανώτερος από την συστηματική χημειοθεραπεία (FOLFIRI) τόσο στην επιβίωση (συνολική επιβίωση και διάστημα ελεύθερο υποτροπής), όσο και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Συχνότερη παρενέργεια του DEBIRI είναι το μετεμβολικό σύνδρομο (40-63%) και δεύτερη συχνότερη η αρτηριακή υπέρταση [38].

Ηπατικές μεταστάσεις από νευρο-ενδοκρινείς όγκους

Αν και οι νευροενδοκρινείς όγκοι (neuroendocrine tumors-NETs) είναι σπάνιοι, μεθίστανται πολύ συχνά (30-85%) στο ήπαρ και η διασπορά τους αυτή αποτελεί ισχυρό αρνητικό προγνωστικό

παράγοντα. Ο χημειοεμβολισμός χρησιμοποιείται ευρέως για την παρηγορική θεραπεία των εν λόγω μεταστάσεων, λόγω του σχετικά μικρού ποσοστού ασθενών κατάλληλων για χειρουργική εξαίρεση και των μέτριων αποτελεσμάτων της συμβατικής χημειοθεραπείας. Με τον χημειοεμβολισμό επιδιώκεται η μείωση του νεοπλασματικού φορτίου, η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η μείωση των συστηματικών συγκεντρώσεων των ορμονών που εκκρίνονται από τα ορμονοενεργά NET [40].

Σε σειρές που αντιμετωπίστηκαν με συμβατικό χημειοεμβολισμό αναφέρεται ανταπόκριση 50-96% και το μεγάλο αυτό εύρος οφείλεται μεταξύ άλλων στα διαφορετικά κριτήρια ανταπόκρισης που εφαρμόζονται σε διάφορες μελέτες. Η διάμεση συνολική επιβίωση που επιτυγχάνεται είναι 23,2-36 μήνες [40]. Υπάρχει αρκετή συζήτηση για το κατά

πόσο ο χημειομβολισμός ασθενών με μεταστατικά NET πλεονεκτεί έναντι του απλού εμβολισμού. Βιβλιογραφικά, η πρώτη μέθοδος εξασφαλίζει πενταετή επιβίωση στο 50-65% των ασθενών και η δεύτερη στο 40-67% [40]. Σε μελέτη 100 ασθενών δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο μεθόδων στην συνολική και τη διάμεση επιβίωση [41]. Άλλοι πάντως έχουν διαπιστώσει ότι ο χημειομβολισμός είναι ανώτερος στην συνολική επιβίωση, στο διάστημα ελεύθερο νόσου και στην διάρκεια της συμπτωματικής ανακούφισης [42]. Από το 2008 εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων από NETs και ο χημειομβολισμός με μικροσφαιρίδια εκλύοντα δοξορουβικίνη. Η μέθοδος είναι καλά ανεκτή και αποτελεσματική (ανταπόκριση μέχρι και 78%), σε μία όμως μελέτη διαπιστώθηκε ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό επιπλοκών από τα χοληφόρα [43].

Ηπατικές μεταστάσεις από μελάνωμα χοριοειδούς

Το μελάνωμα χοριοειδούς αποτελεί έναν ακόμη κακοήγη όγκο με μεγάλη τάση για ηπατικές μεταστάσεις και μεγάλη αντοχή στην συστηματική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα στο ήπαρ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με χημειομβολισμό, παρατηρήθηκε ανταπόκριση 16-56% και διάμεση επιβίωση μετά από την έναρξη των χημειομβολισμών 6-20 μήνες. Φαίνεται ότι η χρήση μιας νιτροσουρίας, της φοτεμουστίνης (fotemustine) στον χημειομβολισμό, αυξάνει την αποτελεσματικότητά του στο μεταστατικό μελάνωμα [44], ενώ η cis-platine που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα [45] είναι λιγότερο δραστική. Σε μικρές ομάδες ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με χημειομβολισμό με DEBs εκλύοντα φινोτεκάνη διαπιστώθηκε υψηλή αρχική αντικειμενική ανταπόκρισης (80-100% κατά RECIST), χωρίς όμως να υπάρχουν

ακόμη εντοπιστικά αποτελέσματα σχετικά με τη συνολική επιβίωση [46].

Ηπατικές μεταστάσεις από άλλους όγκους

Σε ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο μαστού έχει εφαρμοστεί χημειομβολισμός με λιποδόλη και χημειοθεραπευτικά. Σε μια μεγάλη σειρά (n=208) διαπιστώθηκε, βάσει των κριτηρίων RECIST, μερική ανταπόκριση στο 13% και σταθερή νόσος στο 50,5% των ασθενών και μονοετής, διετής και τριετής επιβίωση μετά την θεραπεία στο 69%, 40% και 33% των ασθενών αντίστοιχα. Η επιβίωση ήταν 18,5 μήνες (μέση τιμή) και 30,7 μήνες (διάμεση τιμή). Η επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπευτικών (mitomycin-C + gemcitabine) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν τα ίδια φάρμακα μεμονωμένα [47]. Σε άλλη μελέτη [48] τα ποσοστά μονοετούς, διετούς και τριετούς επιβίωσης μετά την θεραπεία ήταν (αντίστοιχα): 63,04%, 30,35%, και 13,01%, σαφώς ανώτερα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν συστηματική χημειοθεραπεία (33,88%, 11,29%, και 0% αντίστοιχα).

Τέλος, ο χημειομβολισμός έχει περιστασιακά εφαρμοστεί για την αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων από άλλους όγκους, όταν δεν υπάρχει η αναμενόμενη ανταπόκριση στην συστηματική χημειοθεραπεία. Ηπατικές μεταστάσεις από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα έχουν υποβληθεί σε χημειομβολισμό με mitomycin-C + gemcitabine και λιποδόλη με μερική ανταπόκριση στο 13,7% των ασθενών και επιβίωση 8,2 μήνες (διάμεση τιμή) και 11,7 μήνες (μέση τιμή) [49]. Ηπατικές μεταστάσεις από μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς έχουν αντιμετωπιστεί με χημειομβολισμό με δοξορουβικίνη και λιποδόλη με μερική ανταπόκριση στο 42% των ασθενών [50]. Μεμονωμένα περιστασιακά ή μικρές σειρές ηπατικών μεταστάσεων από σαρκώματα (κορμού,

άκρων ή του γαστρεντερικού) έχουν επίσης αντιμετωπιστεί με χημειοεμβολισμό, χωρίς βέβαια να μπορούν να εξαχθούν γενικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ο χημειοεμβολισμός δυνατόν να συνοδεύεται από ποικιλία επιπλοκών (εικόνα 3), οι οποίες ευτυχώς, με τη χρήση σύγχρονων υλικών και μεθόδων, δεν έχουν υψηλή συχνότητα. Για λόγους πρακτικούς και περιγραφικούς, οι επιπλοκές αυτές μπορούν να παρουσιαστούν ανάλογα με το όργανο, το οποίο αφορούν.

Η συχνότερη συστηματική επιπλοκή του χημειοεμβολισμού (60-100% των ασθενών) είναι το μετεμβολικό σύνδρομο (Post-Embolisation Syndrome, PES). Πρόκειται για άσηπτη φλεγμονώδη αντίδραση σε παράγοντες νέκρωσης του όγκου, χωρίς να αποκλείεται και η συμμετοχή της βλάβης-νέκρωσης φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος. Κλινικά εκδηλώνεται με κακουχία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και πυρετό ($\leq 38,5^\circ$) που διαρκούν 1-7 ημέρες από την ημέρα της επέμβασης. Εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών (ακόμη και στο εκατονταπλάσιο) και των δεικτών φλεγμονής. Πρόκειται για αυτοπεριοριζόμενο σύνδρομο που αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, με αναλγητική και αντιφλεγμονώδη αγωγή [2,6-9]. Αντιβίωση δεν απαιτείται, στην πράξη όμως σχεδόν όλοι οι ασθενείς με PES λαμβάνουν ήδη αντιβιοτικά στα πλαίσια της μετεπεμβατικής κάλυψης τους από άλλες επιπλοκές. Ακόμη δεν έχει διεκρινιστεί με σιγουριά αν το PES είναι μια ένδειξη ανταπόκρισης του όγκου στον χημειοεμβολισμό, ή μια απλή παρενέργεια του τελευταίου [51].

Η σημαντικότερη ηπατική επιπλοκή του χημειοεμβολισμού είναι η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, η οποία προκαλείται από την ισχαιμική ή και κυτταροτοξική

επίδραση στο μη νεοπλασματικό ηπατικό παρέγχυμα. Οξεία απορρυθμίστη της ηπατικής λειτουργίας αναφέρεται στο 20%-58% των ασθενών, αλλά είναι μη αναστρέψιμη μόνο στο 2-3% [51]. Κλινικά παρατηρείται ίκτερος, εμφάνιση (ή επιδείνωση) ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια. Εργαστηριακά υπάρχει παράταση των χρόνων πήξης και αύξηση της χολερυθρίνης. Η υψηλή δόση χημειοθεραπευτικού και λιπιδόλης, το υψηλό στάδιο Child-Pugh και η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας αυξάνουν τον κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας μετά χημειοεμβολισμό [51].

Η ισχαιμία ευθύνεται επίσης για την ανάπτυξη ηπατικού εμφράκτου, και η ενδεχόμενη επακόλουθη επιμόλυνση του ισχαιμικού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε ηπατικό αποστήμα. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας αυξάνει τον κίνδυνο εμφράκτου. Η επικοινωνία του χοληφόρου δέντρου με το γαστρεντερικό (μετά σφιγκτηροτομή ή χολοπεπτική αναστόμωση) ευνοεί σημαντικά την αποίκιση της ισχαιμικής περιοχής από μικρόβια του εντέρου και την πρόκληση αποστήματος. Σε τέτοιους ασθενείς έχει δοκιμαστεί προληπτικά ο υποκλυσμός με αντιβιοτικά, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί ότι πράγματι μειώνει τον κίνδυνο ηπατικού αποστήματος. Η επιμόλυνση μπορεί να γίνει ακόμη από μικρόβια που έχουν εισαχθεί εξωγενώς κατά την επέμβαση. Το ηπατικό έμφρακτο (ηπατικό τμήματος ή ακόμη και λοβού) μπορεί να είναι καλώς ανεκτό [52], αλλά η ανάπτυξη αποστήματος επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση. Σημαντικό ποσοστό ηπατικών αποστημάτων μετά χημειοεμβολισμό, ανταποκρίνονται στην διαδερμική παροχέτευση σε συνδυασμό με ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή [2].

Σε αντίθεση με τη διπλή αιμάτωση του ήπατος, το χοληφόρο δέντρο έχει αποκλειστικά αρτηριακή παροχή και έτσι είναι ευπαθές στις ισχαιμικές επιπλοκές. Η



Εικόνα 3. Επιπλοκές χημειοεμβολισμού. α) Ισχαιμική χολοκυστίτιδα από διαφυγή εμβολικού υλικού εντός της κυστικής αρτηρίας, αναδεικνύεται υπερηχογραφικά σαν σημαντική τοιχωματική πάχυνση της χοληδόχου (βέλη), με διαχωρισμό των στοιβάδων του τοιχώματός της. β) Ηπατικό έμφρακτο αναδεικνύεται στο υπερηχογράφημα μετά χορήγηση ενισχυτή ηχογένειας σαν περιοχή με σαφή όρια (βέλη), η οποία στερείται ενίσχυσης. Συνοπάρχει μικρή περιηπατική συλλογή (*). γ) Αποστηματοποίηση ΗΚΚ μετά χημειοεμβολισμό αναδεικνύεται σε υπολογιστική τομογραφία, με συλλογή αέρος εντός της βλάβης (βέλη). Η εμφάνιση φυσαλίδων αέρος εντός των όγκων που υφίστανται χημειοεμβολισμό είναι συχνό εύρημα, όταν όμως συνδυάζεται με κλινικοεργαστηριακά σημεία σήψης (όπως στην παρούσα περίπτωση), είναι ισχυρά ενδεικτική αποστηματοποίησης.

απόφραξη της κυστικής αρτηρίας οδηγεί σε ισχαιμική χολοκυστίτιδα. Συνήθως υπάρχει ευνοϊκή έκβαση με συντηρητική αγωγή ή διαδερμική χολοκυστοστομία, αν όμως εξελιχθεί σε γαγγραινώδη χολοκυστίτιδα απαιτείται χολοκυστεκτομή [2,7,8]. Η απόφραξη του περιχολαγγειακού τριχοειδικού δικτύου από εμβολικό υλικό προκαλεί επιπλοκές στο υπόλοιπο χοληφόρο δέντρο σε ποσοστό 0,5-2%. Τέτοιες είναι οι στενώσεις του χοληδόχου ή των ηπατικών πόρων, οι διατάσεις ενδοηπατικών χοληφόρων και οι χολώδεις συλλογές (bilomas) [2,52].

Η παλινδρόμηση εμβολικού υλικού στην γαστροδωδεκαδακτυλική ή στις γαστρικές αρτηρίες μπορεί να προκαλέσει γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη και αιμορραγία σε ποσοστό γύρω στο 3% των χημειοεμβολισμών [2,52]. Η επιπλοκή αυτή ευνοείται από ανατομικές παραλλαγές, όπως η έκφυση της δεξιάς γαστρικής αρτηρίας πολύ περιφερικά από την ιδίως ηπατική, ή η παρουσία επικουρικής αριστερής γαστρικής από την αριστερή ηπατική αρτηρία. Η ίδια επιπλοκή μπορεί να προκληθεί και από την τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών ή μέσω μηχανισμού

ελκών του stress. Η γαστροπροστασία κατά και μετά την επέμβαση έχει σημαντικό προστατευτικό ρόλο. Με παρόμοιο μηχανισμό παλινδρόμησης εμβολικού υλικού στις παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές αρτηρίες μπορεί να προκληθεί οξεία παγκρεατίτιδα ποικίλης βαρύτητας, ενώ παλινδρόμηση στην σπληνική αρτηρία προκαλεί έμφρακτο σπληνός, σχεδόν πάντα χωρίς κλινική σημασία.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί σοβαρή επιπλοκή του χημειοεμβολισμού, με μικρό ευτυχώς ποσοστό (2%) μόνιμης νεφρικής βλάβης. Η επιπλοκή αυτή είναι συχνότερη σε ασθενείς με διαβήτη, βαριά κίρρωση και πολλαπλές συνεδρίες χημειοεμβολισμού. Στην πρόκλησή της παίζουν ρόλο το ιωδιούχο σκιαγραφικό που χορηγείται κατά την επέμβαση, η νεφροτοξικότητα των φαρμάκων (ιδιαίτερα της cis-platin) και η παρόμοια επίδραση των παραγόντων που απελευθερώνονται από την ισχαιμική νέκρωση του όγκου. Η καλή ενυδάτωση πριν, κατά και μετά το χημειοεμβολισμό αποτελεί το κυριότερο μέσο πρόληψης, ενώ δοκιμάζεται και η χορήγηση Ν-ακετυλοκυστεΐνης.

Οι επικοινωνίες μεταξύ αγγείων του όγκου ή φυσιολογικών αγγείων (π.χ δεξιάς κάτω φρενικής αρτηρίας) με τα πνευμονικά αγγεία μπορεί να προκαλέσουν πνευμονική εμβολή και έμφρακτο μετά από χημειοεμβολισμό. Τις περισσότερες φορές οι κλινικές συνέπειες δεν είναι σημαντικές. Πλευριτική συλλογή μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χημειοεμβολισμό, συνήθετα σε όγκους με υποδιαφραγματική εντόπιση [52].

Οι χειρισμοί με σφύρατα και καθετήρες εντός των ηπατικών αρτηριών μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση, διαχωρισμό ή ρήξη αυτών με συχνότητα 1,5% περίπου. Συνήθως πρόκειται για αυτοπεριορισμένες βλάβες, ενώ αν υπάρχει αξιολογη εξαγγείωση, μπορεί να αντιμετωπιστεί με εμβολισμό με coils. Τέλος, έχει παρατηρηθεί αιμορραγία από ρήξη κιστών του οισοφάγου σε ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση που υποβάλλονται σε εμβολισμό ή χημειοεμβολισμό. Σε τέτοιους ασθενείς συνιστάται η αντιμετώπιση των κιστών πριν από τον χημειοεμβολισμό [2,52].

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το κλινικό πλαίσιο στο οποίο εντάσσεται θεραπευτικά ο χημειοεμβολισμός παρουσιάζει τεράστια ποικιλία. Συνοπτικά, χρήσιμο είναι να τονιστούν τα εξής: Ο χημειοεμβολισμός αποτελεί θεραπεία εκλογής για το ΗΚΚ ενδιάμεσου

σταδίου κατά BCLC. Σχεδόν πάντα στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει κίρρωση και η ηπατική λειτουργία μπορεί να απορυθμιστεί από τον χημειοεμβολισμό, επιβαρύνοντας σημαντικά την πρόγνωση. Πρέπει επομένως να διατηρείται μια λειπή ισορροπία μεταξύ της μεγαλύτερης δυνατής καταστροφής του όγκου, και της διατήρησης του παρακείμενου, μη νεοπλασματικού παρεγχύματος. Στον δεύτερο συχνότερο πρωτοπαθή ηπατικό όγκο, το χολαγγειοκαρκίνωμα, το υπόβαθρο κίρρωσης απαντάται σπανιότερα. Όμως το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα έχει συνήθως χειρότερη βιολογική συμπεριφορά και μεγαλύτερη αντοχή στον χημειοεμβολισμό συγκριτικά με το ΗΚΚ. Στους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις συνήθως δεν συνυπάρχει κίρρωση ή άλλη διάχυτη ηπατοπάθεια. Στην ομάδα αυτή, κίνδυνο αποτελεί η εξωηπατική μεταστατική νόσος, η οποία μπορεί να προκύψει ακόμη και μετά από πλήρη ανταπόκριση των ηπατικών εντοπίσεων στον χημειοεμβολισμό, γι' αυτό και ο τελευταίος σχεδόν πάντα συνδυάζεται με κάποια συστηματική θεραπεία. Οι μεταστάσεις από καρκίνο του παχέως εντέρου και από νευροενδοκρινείς όγκους φαίνεται ότι αποτελούν τις συχνότερες και κυριότερες ενδείξεις για χημειοεμβολισμό ηπατικής μεταστατικής νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Llovet JM, Fuster J, Bruix J; Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004; 10:115-120.
2. Shin SW. The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol.* 2009;10:425-34.
3. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739
4. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171

5. Dufour JF, Bargellini I, De Maria N, De Simone P, Goulis I, Marinho RT. Intermediate hepatocellular carcinoma: current treatments and future perspectives. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 2:ii24-9.
6. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007; 46:474-481.
7. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdom Imaging*. 2008; 33:512-519
8. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:1119-28.
9. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al.; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52.
10. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:541-551.
11. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg*. 2002;235:466-86.
12. Ge NL, Ren ZG, Ye SL, et al. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization on recurrent hepatocellular carcinoma after resection. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005; 27:380-382.
13. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. Long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229:216-222.
14. Nakoa N, Kamino K, Miura K, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy: value of treatment with transcatheter arterial chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:1177-1179.
15. Ouchi K, Matsubara S, Fukuhara K, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver remnant after hepatic resection. *Am J Surg* 1993; 166:270-273.
16. Shimada M, Takenaka K, Gion T, et al. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: a 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology* 1996; 111:720-726.
17. Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial Lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226:688-703.
18. Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996; 20:326-331.
19. Gerunda GE, Neri D, Merenda R, et al. Role of transarterial chemoembolization before liver resection for hepatocarcinoma. *Liver Transplant* 2000; 6:619-626.
20. Cherqui D, Piedbois P, Pierga JY, et al. Multimodal adjuvant treatment and liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1994; 73:2721-2726.
21. Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998; 82:78-85.
22. Yamagiwa K, Shiraki K, Yamakado K, et al. Survival rates according to the Cancer of the Liver Italian Program scores of 345 hepatocellular carcinoma patients after multimodality

- treatments during a 10-year period in a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23:482-490
23. Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl. 4): abstr LBA154.
24. Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30:1156-65.
25. Kim JH, Yoon HK, Sung KB, et al. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. *Cancer.* 2008;113:1614-22.
26. Burger I, Hong K, Schulick R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:353-61.
27. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:129-37.
28. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success. *Int J Cancer.* 2012;131:733-40.
29. Aliberti C, Benea G, Tilli M, Fiorentini G. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:883-8
30. Poggi G, Amatu A, Montagna B, et al. OEM-TACE: a new therapeutic approach in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32:1187-92.
31. Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:437-43.
32. Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3779-86.
33. Brown DB, Nikolic B, Covey AM, et al; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23:287-94.
34. 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;250:281-9.
35. Sanz-Altamira PM, Spence LD, Huberman MS, et al. Selective chemoembolization in the treatment of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phase 2 trial. *Dis Colon Rectum* 1997;40:770-775.
36. Wasser K, Giebel F, Fischbach R, Tesch H, Landwehr P. Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using degradable starch microspheres (Spherex): personal investigations and review of the literature. *Radiologie* 2005;45:633- 643.
37. Leichman CG, Jacobson JR, Modiano M, et al. Hepatic chemoembolization combined with systemic infusion of 5-fluorouracil and bolus leucovorin

- for patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southwest Oncology Group pilot trial. *Cancer* 1999;86:775-781.
38. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:1209-17
39. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32: 1387-1395.
40. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol*. 2012;973946:1-12
41. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1951-60
42. Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:847-55.
43. Bhagat N, Reyes DK, Lin M, et al. Phase II study of chemoembolization with drug-eluting beads in patients with hepatic neuroendocrine metastases: high incidence of biliary injury. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36:449-59
44. Edelhauser G, Schicher N, Berzaczy D, et al. Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:1387-92.
45. Agarwala SS, Panikkar R, Kirkwood JM. Phase I/II randomized trial of intrahepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge in patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Melanoma Res* 2004;14:217-222
46. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009;23:131-7.
47. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Eichler K, Zangos S, Gruber-Rouh T. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur Radiol*. 2010;20:173-80.
48. Li XP, Meng ZQ, Guo WJ, Li J. Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors. *World J Gastroenterol*. 2005;1:3782-7.
49. Nabil M, Gruber T, Yakoub D, Ackermann H, Zangos S, Vogl TJ. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from renal cell carcinoma: local control and survival results. *Eur Radiol*. 2008;18:1456-63.
50. Fromigüé J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2496-9.
51. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:6-25.
52. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics*. 1998;18:605-19.

Transcatheter Arterial Chemoembolization of liver tumors: a review. Part II: Clinical applications

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

Radiology Department, General Hospital of Piraeus "Tzaneio", Greece

ABSTRACT

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the standard treatment for inoperable hepatocellular carcinoma (HCC), of intermediate stage according to BCLC (Barcelona Clinic Live Cancer) system. It is also applied in cases of hemorrhage caused by ruptured HCC, as a bridge therapy prior to transplantation, as a means of downstaging HCC and in post-operation recurrences of the same tumor. TACE is also applied for the treatment of inoperable intrahepatic cholangiocarcinomas and for the treatment of liver metastases, particularly when systemic chemotherapy has failed. Liver metastases most commonly treated with TACE include those from colon cancer and from neuroendocrine tumors. Finally, TACE is associated with a variety of contraindications and complications; a thorough knowledge of them is the cornerstone for an increased efficacy and safety of TACE.

Key words: chemoembolization, TACE, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, liver metastases.

Citation:

H. Moschouris, M.G Papadaki, D. Matsaidonis. Transcatheter Arterial Chemoembolization of liver tumors: a review. Part II: Clinical applications. Scientific Chronicles 2013;18(4): 198-212