

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**“ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ”**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**ΘΕΜΑ: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ  
ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ  
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΠΟΥ  
ΕΚΛΥΟΥΝ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ: CT, MR, CEUS ΚΑΙ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΝΕΚΤΙΜΗΣΗ**

**ΠΑΠΑΔΑΤΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗ**

**ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2016**

# ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ:ΜΑΛΑΓΑΡΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ (ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘ. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ)

ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Ε.ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ (ΑΝ.ΚΑΘ.ΙΑΤΡ.ΦΥΣΙΚΗΣ-  
ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ)

Ε.ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ (ΑΝ.ΚΑΘ.ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ)

Ο λόγος για τον οποίο επέλεξα την συγκεκριμένη προοπτική μελέτη είναι ότι στο νοσοκομείο που υπηρετώ ως ειδικευόμενη υπάρχει παθολογική και χειρουργική κλινική ,οι οποίες αντιμετωπίζουν ικανό αριθμό περιστατικών με ΗΚΚ ,στο δε ακτινολογικό τμήμα διενεργείται μεγάλος αριθμός απεικονιστικών εξετάσεων στους προαναφερθέντες ασθενείς. Μέρος των ασθενών αυτών έχει υποβληθεί σε ενδαρτηριακό χημειοεμβολισμό(ΤΑCE) στο αγγειογραφικό τμήμα του ακτινολογικού εργαστηρίου του νοσοκομείου μας με υπεύθυνο ιατρό τον κ. Ι. Μοσχούρη, ο οποίος και μου παρείχε την αμέριστη βοήθεια του στην συγκέντρωση υλικού για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής. Η συγκεκριμένη εργασία πιθανώς αποτελεί ευκαιρία για αξιοποίηση του υλικού και ενδεχομένως θα κατέληγε σε κάποια χρήσιμα συμπεράσματα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| ΚΕΦΑΛΑΙΟ  | ΣΕΛΙΔΑ |
|---|--------|
| <b>I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....  | 4      |
| <b>II. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....  | 20     |
| 1. Ασθενείς.....  | 20     |
| 2. Ενδαρτηριακός Χημειοεμβολισμός(TACE).....                                | 21     |
| 3. Απεικονιστικές μέθοδοι.....  | 23     |
| 4. Αξιολόγηση απεικονιστικών<br>ευρημάτων.....                              | 25     |
| <b>III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....  | 26     |
| 1. Αποτελέσματα με υπολογιστική τομογραφία(ΥΤ) .....                        | 26     |
| 2. Αποτελέσματα με μαγνητική τομογραφία(MT).....                            | 27     |
| 3. Αποτελέσματα υπερηχογραφίας με σκιαγραφικό μέσο (ΥΣΜ).....               | 29     |
| 4. Συσχέτιση απεικονιστικών ευρημάτων διαφόρων μεθόδων.....                 | 29     |
| 5. Ανταπόκριση.....   | 32     |
| 6. Συνοδά απεικονιστικά ευρήματα.....                                       | 34     |
| <b>IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....   | 36     |
| 1. Απεικονιστική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του<br>TACE..... | 36     |
| 2. Ο σχετικός ρόλος της ΥΤ,ΜΤ και ΥΣΜ και κλινικές<br>συσχετίσεις.....      | 37     |
| 3. Βελτιώσεις και τεχνολογικές εξελίξεις.....                               | 42     |
| 4. Επίλογος.....  | 44     |
| <b>V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....  | 45     |
| <b>VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....   | 47     |

## I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί την πέμπτη σε συχνότητα αιτία καρκίνου παγκοσμίως και την τρίτη σε συχνότητα αιτία θανάτου από κακοήθειες. Το 80% των νέων περιπτώσεων συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες. Αυξημένη επίπτωση εμφανίζεται στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες σε αναλογία 2:1 έως 4:1., με μέσο όρο ηλικίας διάγνωσης 50-60 χρόνια και με θνητότητα περίπου 94% [1]. Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αποτελεί ένα ετερογενές νόσημα όσο αφορά την αιτιολογία, τη βιολογική και κλινική συμπεριφορά. Η γεωγραφική κατανομή της συχνότητας του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σχετίζεται με την έκθεση στους ιούς της ηπατίτιδας Β και C. Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β και C θεωρείται ως αιτιολογικός παράγων για το 75% των περιπτώσεων του καρκίνου του ήπατος[2]. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι 30 φορές πιο αυξημένος σε σχέση με τους μη προσβεβλημένους ασθενείς. Άλλοι επιδημιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΗΚΚ φαίνεται ότι είναι η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ στα πλαίσια ηπατοπάθειας και κίρρωσης με συνεχώς αυξανόμενο ρίσκο για ανάπτυξη ΗΚΚ και το κάπνισμα. Οι αφλατοξίνες επίσης είναι τοξικοί μεταβολίτες μυκήτων, κυρίως του *Aspergillus flavus*, και ο ρόλος τους στην καρκινογένεση έχει σαφώς αναγνωρισθεί. Άλλες αιτίες αποτελούν η χρόνια αυτοάνοση ηπατίτιδα και η ιδιοπαθής κίρρωση.[3]

Η κλινική εικόνα του ΗΚΚ παρουσιάζει ευρύ φάσμα και εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου και τη βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου. Συχνά η διάγνωση τίθεται στα πλαίσια της παρακολούθησης του υποκείμενου νοσήματος, ενώ ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών ο ΗΚΚ προκαλεί ρήξη της αντιρροπήσεως της κίρρωσης με εμφάνιση ασκίτη, ικτέρου, αιμορραγίας από το γαστρεντερικό ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Η νόσος χαρακτηρίζεται συνήθως από ενδοηπατική διασπορά. Μπορεί να εμφανιστεί με μονήρεις ή πολλαπλές εστίες. Απομακρυσμένες μεταστάσεις μπορεί να υπάρχουν στο 5–15% κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με εντόπιση κυρίως στους πνεύμονες και τα οστά και σπανιότερα στους κοιλιακούς λεμφαδένες, το περιτόναιο, τα επινεφρίδια και τον εγκέφαλο.[4] Περισσότεροι από το 80% των ασθενών με ΗΚΚ έχουν

υποκείμενη κίρρωση και μόνο το 10–15% αυτών, έχουν χειρουργικά εξαιρεσιμo όγκο. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), πέρα από την μεγάλη συχνότητα και κακή πρόγνωση του, έχει χαρακτηριστικά, τα οποία περιπλέκουν σημαντικά την όποια προσπάθεια για ένα απλό, ενιαίο, ευρέως αποδεκτό σύστημα σταδιοποίησης και πρόγνωσης. Τα περισσότερα συστήματα βασίζονται σε συνδυασμούς παραμέτρων του όγκου (μέγεθος, αριθμός, διήθηση πυλαίας φλέβας κ.α), δεικτών της ηπατικής λειτουργίας (χολερυθρίνη, αλβουμίνη, αλκαλική φωσφατάση κ.α) και δεικτών της φυσικής κατάστασης του αρρώστου (στάδιο κατά Karnofsky ή Performance Status Test).

Ένα αρκετά χρησιμοποιημένο σύστημα ταξινόμησης αποτελεί το σύστημα από την ομάδα εργασίας Βαρκελώνης(BCLC) [5]. Το οποίο ενσωματώνει : ογκολογικές παραμέτρους (αριθμό και μέγεθος εστιών, διήθηση πυλαίας φλέβας, μεταστάσεις), ηπατικές-λειτουργικές παραμέτρους ( Child-Pugh score) και την γενική κατάσταση του ασθενούς (μέσω του Performance Status Score). Πλεονέκτημα του BCLC συγκριτικά με τις άλλες προσεγγίσεις είναι ότι για το κάθε στάδιο παρέχεται όχι μόνο πρόβλεψη για την επιβίωση του ασθενούς, αλλά και σύσταση για την κατάλληλη θεραπεία (πίνακας 1). Μέχρι σήμερα το σύστημα BCLC έχει τύχει ευρείας αποδοχής, και μελέτες στην Ευρώπη υποστηρίζουν την προγνωστική του υπεροχή σε σύγκριση με τα

**Πίνακας 1**Θεραπευτικές επιλογές για ΗΚΚ επί κίρρωσης, σύμφωνα με BCLC

| ΣΤΑΔΙΑ                           | ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΤΑΣΗ | ΠΡΩΤΗ/ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΠΙΛΟΓΗ   |
|----------------------------------|---------------------|---|
| ΣΤΑΔΙΟ Α:πρώιμο ΗΚΚ              |                     |   |
| A1<br>A2<br>A3<br>A4             | Ριζική              | Χειρουργική εκτομή<br>Χειρουργική εκτομή→Μεταμόσχευση-<br>διαδερμική θεραπεία *<br>Μεταμόσχευση-διαδερμική θεραπεία<br>Μεταμόσχευση-διαδερμική θεραπεία |
| ΣΤΑΔΙΟ Β:ενδιάμεσο ΗΚΚ           | Παρηγορική          | Ενδαρτηριακός εμβολισμός ή<br>χημειοεμβολισμός, με ή χωρίς διαδερμική<br>θεραπεία   |
| ΣΤΑΔΙΟ Γ:προχωρημένο<br>ΗΚΚ<br>5 | Παρηγορική          | Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες  |
| ΣΤΑΔΙΟ Δ:τελικού σταδίου<br>ΗΚΚ  | Συμπτωματική        | Υποστηρικτική θεραπεία  |

άλλα συστήματα [6], χωρίς βέβαια να λείπει και ο αντίλογος.

Τα συστήματα σταδιοποίησης και προγνωστικής αξιολόγησης του ΗΚΚ αποσκοπούν στην κατάταξη των ασθενών με ΗΚΚ σε υποομάδες με ξεκάθαρες διαφορές στην επιβίωση και στην θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Σε αδρές γραμμές, τα συστήματα αυτά περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα στάδια, με φθίνουσα επιβίωση από πρώτο προς το τρίτο: «Αρχικό», το οποίο επιδέχεται θεραπείας με σκοπό την πλήρη ίαση (εκτομή, μεταμόσχευση ή θερμοκαυτηρίαση). «Ενδιάμεσο», στο οποίο έχει θέση η τοπική-περιοχική θεραπεία (χημειοεμβολισμός, θερμοκαυτηρίαση ή συνδυασμοί), αλλά συνήθως δεν μπορεί να επιτευχθεί η πλήρης ίαση. «Προχωρημένο», στο οποίο εφαρμόζεται συστηματική θεραπεία (κυρίως με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες), ή μόνο η παρηγορική θεραπεία.

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 Live Cancer) [5].

Σκόπιμη είναι επίσης η σύντομη αναδρομή στις αντενδείξεις του χημειοεμβολισμού (πίνακας 2). Η γνώση αυτών και η αυστηρή εφαρμογή κριτηρίων επιλογής των ασθενών συνιστούν τη βάση για την αύξηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του χημειοεμβολισμού.

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**

### **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ**

#### **I. Αγγειογραφικές αντενδείξεις**

- Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε ιωδιούχο σκιαγραφικό
- Σοβαρή διαταραχή της πηκτικότητας (αιμοπετάλια < 50,000/mm<sup>3</sup>)
- 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  $\geq 8$

### **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  $<3,000/mm^3$ ;

-Ουδετερόφιλα  $<1,500/mm^3$ ;

-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.

Με την εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων επιλογής, ο TACE αυξάνει την επιβίωση των ασθενών αυτών σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται σε συστηματική ή ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία ή λαμβάνουν μόνο συμπτωματική αγωγή. Σε διάφορες μελέτες, ο χημειοεμβολισμός έχει εξασφαλίσει ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης 15- 61%[7-11]. 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.

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. 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% αντιστοίχως [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 τυχαιοποιημένες 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 τυχαιοποιημένη 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: Ο 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. 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). [27] 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, (αναστολέας πολυκινάσης) ο οποίος μπλοκάρει: α) τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του όγκου (μειώνει το ρυθμό ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων) και β) την αγγειογένεση (διακόπτει την παροχή αίματος που επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν) αναστέλλοντας τη δράση: α) των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αναπτυξιακού παράγοντα 1,2,3 β) των υποδοχέων του προερχόμενου από τα αιμοπετάλια αναπτυξιακού παράγοντα B, γ) RAF-1, δ) B-RAF. 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 μελέτη φάσης II έχει καταγραφεί μια τάση για παράταση του χρόνου εξέλιξης της νόσου (TTP) για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν στον συνδυασμό σε σύγκριση με αυτούς που υπεβλήθησαν μόνο σε χημειοεμβολισμό. [23]

Ο TACE αποσκοπεί στην νέκρωση των ηπατικών κακοήθων εξεργασιών προκαλώντας απόφραξη (εμβολισμό) των τροφοφόρων αγγείων του όγκου, και σε συνδυασμό εμβολικού υλικού με χημειοθεραπευτικό φάρμακο, ώστε στην ισχαιμική νέκρωση του εμβολισμού να προστεθεί η κυτταροτοξική δράση του φαρμάκου μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό αυτών, με τη βοήθεια ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας. Κατά τον TACE αξιοποιείται η σχεδόν αποκλειστική αιμάτωση των κακοηθειών από την ηπατική αρτηρία, σε αντίθεση με τη διπλή (πυλαία και αρτηριακή) αιμάτωση του φυσιολογικού ήπατος. [24] Από τις πρώτες εφαρμογές του TACE το 1977 [24], μέχρι σήμερα, έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετοί συνδυασμοί φαρμάκων και εμβολικών υλικών.

Ως χημειοθεραπευτικό μέσο χρησιμοποιείται κυρίως η δοξορουβικίνη, mitomycin-c , cisplatin ή συνδυασμοί αυτών.[24] Από το 1983 και μετέπειτα, αποτελεί συνήθη πρακτική η ανάμειξη του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου με λιπιοδόλη .Η τελευταία ,χάρη στην αρκετά εκλεκτική καθήλωσή της στο ΗΚΚ ,χρησιμεύει σαν όχημα για την μεταφορά του φαρμάκου στον όγκο, ενώ προκαλεί επιπλέον και η ίδια τοπική ισχαιμία [25].Πριν, αλλά κυρίως μετά την έγχυση του μείγματος λιπιοδόλης-χημειοθεραπευτικού διενεργείται εμβολισμός του αρτηριακού δικτύου του ΗΚΚ με σπόγγο ζελατίνης (gel-foam),μικροτεμάχια πολυβινυλικής αλκοόλης(PVA),ή μικροσφαιρίδια .Έτσι επιδιώκεται η πρόκληση περαιτέρω ισχαιμίας στον όγκο, με παρατεταμένη έκθεση αυτού στο χημειοθεραπευτικό και περιορισμένη διαφυγή του φαρμάκου στην συστηματική κυκλοφορία. Με το σχήμα αυτό βέβαια ,η ακριβής δόση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου που τελικώς επιδρά στον όγκο δεν είναι γνωστή, ούτε σταθερή σε κάθε συνεδρία .Ακόμη, τα επίπεδα του φαρμάκου στην κυκλοφορία, αν και σαφώς χαμηλότερα της ενδοφλέβιας ή ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας οδηγούν μερικές φορές σε συστηματικές παρενέργειες[24,25].Μία πρόσφατη εξέλιξη είναι η χρήση ειδικού εμβολικού υλικού σε μορφή μικροσωματιδίων (μικροσφαιριδίων),τα οποία προσροφούν in-vitro σταθερή ποσότητα χημειοθεραπευτικού φαρμάκου και ακολούθως διοχετεύονται δια μικροκαθετήρα εντός του όγκου, όπου και προκαλούν όχι μόνο ισχαιμία, αλλά και ελεγχόμενη, παρατεταμένη απελευθέρωση του χημειοθεραπευτικού (drug-eluting beads,DEB)[26].

Τα DC Bead είναι μικροσφαιρίδια γέλης που αποτελούνται από πολυβινυλική αλκοόλη (PVA) και ένα υδρόφιλο μονομερές (2-acrylamido-2-methylpropane sulphonic acid, AMPS). Για κλινική χρήση τα μικροσφαιρίδια βρίσκονται σε διάλυμα θειϊκού νατρίου και διατίθενται σε διαμέτρους 100-300 έως 700-900 μm. Βασικό χαρακτηριστικό των DC Beads είναι η ικανότητά τους να προσροφούν φάρμακα τύπου ανθρακυκλίνης σε μορφή άλατος (όπως η υδροχλωρική δοξορουβικίνη), με μηχανισμό ανταλλαγής ιόντων . Η μέγιστη δόση δοξορουβικίνης που μπορεί να καθηλωθεί σε 1 ml διαλύματος μικροσφαιριδίων είναι 45 mg, ενώ η συνιστώμενη δόση είναι 25-37,5 mg δοξορουβικίνης /ml διαλύματος μικροσφαιριδίων. Η αναλογία αυτή εξασφαλίζει τη μεταφορά ικανοποιητικής δόσης δοξορουβικίνης με πολύ μικρή ποσότητα εναιωρήματος σφαιριδίων, καθιστώντας αυτό το υλικό πολύ πιο

εύχρηστο από τα συνήθη χημειοεμβολικά σχήματα. Η έκθεση των μικροσφαιριδίων στο ύδωρ του διαλύματος της δοξορουβικίνης επιφέρει αρχικά μικρή διόγκωση αυτών, ενώ κατόπιν, η προσρόφηση του φαρμάκου προκαλεί μικρή μείωση της διαμέτρου των σφαιριδίων, πιο σημαντική στα μεγαλύτερα σφαιρίδια, καθώς και μικρή μείωση της συμπιεσιμότητάς τους, χωρίς πάντως να επηρεάζεται η ευχερής διέλευσή τους μέσω μικροκαθετήρων. 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). Όταν ολοκληρωθεί η διαδικασία αυτή, η ποσότητα του ελεύθερου-μη προσροφηθέντος φαρμάκου στο διάλυμα είναι ελάχιστη (<1%). Έτσι επιτυγχάνεται μεγάλη ακρίβεια στην δόση του φαρμάκου που μέσω των DC Beads καταλήγει στον όγκο.

Ανεξάρτητα από τη χρήση συμβατικών ή νεότερων συνδυασμών φαρμάκων-εμβολικών υλικών, η εφαρμογή του TACE στη θεραπεία του ανεγχείρητου ΗΚΚ συνοδεύεται από την ανάγκη λεπτομερούς προεπεμβατικής απεικόνισης της βλάβης και ακριβούς εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος, ώστε να καθοριστεί και η περαιτέρω αντιμετώπιση. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται κυρίως η υπολογιστική(ΥΤ) και η μαγνητική τομογραφία(ΜΤ), κατόπιν ενδοφλέβιας έγχυσης σκιαγραφικού[28,29]. Η ανάδειξη υπολειμματικής νόσου επιβάλλει την επανάληψη της επεμβατικής πράξης ή την συμπλήρωσή της με άλλη θεραπεία[30,31,32]. Αντιθέτως, η διάγνωση πλήρους νέκρωσης της ηπατικής κακοήθειας οδηγεί συνήθως σε παρακολούθηση του ασθενούς, για έγκαιρη διάγνωση υποτροπής. Η απεικονιστική αξιολόγηση του αποτελέσματος της επεμβατικής θεραπείας επί ενός ηπατικού όγκου βασίζεται στα ακόλουθα στοιχεία:

**Μεταβολή στο μέγεθος του όγκου:** Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, μέσω της κυτταροτοξικής τους δράσης προκαλούν μείωση του αριθμού των νεοπλασματικών κυττάρων, η οποία εκφράζεται με μείωση του μεγέθους του όγκου. Έτσι, η σμίκρυνση ή εξαφάνιση του όγκου σαν συνέπεια της θεραπείας αποτελεί απλό και ευρέως διαδεδομένο κριτήριο ανταπόκρισης, που

χρησιμοποιείται ήδη αρκετές δεκαετίες στην ογκολογία τόσο στην κλινική πράξη, όσο και σε μελέτες.

Τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization-WHO), που εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά το 1979. Για τις μετρήσιμες βλάβες, το μέγεθος του όγκου υπολογίζεται από το γινόμενο δύο διαστάσεων: Της μέγιστης διαμέτρου του όγκου (σε τομές εγκάρσιας απεικόνισης) επί την μέγιστη κάθετη σε αυτή διάμετρο.

Με σκοπό να διορθωθούν αδυναμίες, προτάθηκαν το 2000 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου και από τα Εθνικά Αντικαρκινικά Ινστιτούτα των Ηνωμένων Πολιτειών και του Καναδά τα κριτήρια RECIST. Σύμφωνα με αυτά, μετρήσιμες θεωρούνται οι βλάβες εκείνες που μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια σε μία τουλάχιστον διάσταση με μεγαλύτερη διάμετρο  $\geq 20$ χιλ. με συμβατικές μεθόδους και  $\geq 10$ χιλ. σε μέτρηση με ελικοειδή CT.(πίνακας 3) Για τη μέτρηση του μεγέθους των βλαβών στόχων χρησιμοποιείται μία μόνο διάσταση και όχι το γινόμενο δύο διαστάσεων.

Συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος των βλαβών στόχων, απλουστεύοντας έτσι τις μετρήσεις σε σχέση με το σύστημα WHO.

Τα παραπάνω κριτήρια βασίζονται σε γραμμικές μετρήσεις των βλαβών στόχων, θεωρώντας, χάριν απλότητας, ότι οι βλάβες αυτές έχουν σφαιρικό σχήμα. Αυτό όμως συχνά είναι υπεραπλούστευση, καθώς αρκετοί όγκοι (κυρίως οι μεγάλοι) έχουν ακανόνιστο σχήμα, ή μπορεί να αποκτήσουν τέτοιο στην πορεία της θεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές, η ογκομετρική μελέτη των βλαβών-στόχων πριν και μετά τη θεραπεία φαίνεται ότι προσφέρει πιο αντικειμενική εκτίμηση της ανταπόκρισης. Η ογκομετρική μελέτη είναι σαφώς πιο περίπλοκη από τις γραμμικές μετρήσεις, μπορεί όμως να γίνει σε εξετάσεις CT ή MR, με κατάλληλο λογισμικό και με αυτόματο ή ημιαυτόματο τρόπο, μειώνοντας σημαντικά τον απαιτούμενο χρόνο και φόρτο εργασίας. Μέχρι σήμερα πάντως η ογκομετρική μελέτη δεν έχει ενσωματωθεί σε κάποιο ευρέως αποδεκτό σύστημα ελέγχου της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Τα κριτήρια μεγέθους δεν είναι τα πλέον κατάλληλα για τη βραχυπρόθεσμη εκτίμηση της ανταπόκρισης μετά από επεμβατική θεραπεία, γιατί ,ακόμη και επί επιτυχούς θεραπείας, δεν παρατηρείται άμεση μείωση του μεγέθους των βλαβών-στόχων[29,35]. Αυτό συχνά οφείλεται στην καθυστέρηση της

απορρόφησης των νεκρωτικών υλικών, ώστε να ακολουθήσει συρρίκνωση του όγκου[36].Μετά από TACE έχει επανειλημμένως παρατηρηθεί πλήρης εξάλειψη της παθολογικής ενίσχυσης ηπατωμάτων ,τα οποία παραμένουν αμετάβλητα σε μέγεθος κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τη θεραπεία[29].Αντιστρόφως, μπορεί να παραμείνει υπολειμματική νεοαγγείωση σε όγκους που έχουν υποστεί μερική συρρίκνωση[36,37].

**Μεταβολή στην σκιαγραφική ενίσχυση του όγκου:** Για να εκτιμηθεί η μεταβολή αυτή απαιτείται δυναμική μελέτη του όγκου με ΥΤ ή ΜΤ, ή υπερηχογραφία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του κατάλληλου σκιαγραφικού (ιωδιούχου, γαδολινίου ή ενισχυτή ηχογένειας αντιστοίχως).Η εξέταση γίνεται 3-4 εβδομάδες μετά την επέμβαση[31].Επιτυχής εφαρμογή της επεμβατικής θεραπείας ισούται με άμεση μείωση ή εξάλειψη της παθολογικής ενίσχυσης της βλάβης. Το εύρημα αυτό συσχετίζεται ικανοποιητικά με την μερική ή πλήρη ιστολογική νέκρωση της βλάβης. Η μεταβολή στην σκιαγραφική ενίσχυση του όγκου προ- και μετεπεμβατικά αξιολογείται με μελέτη συγκρίσιμων τομών δυναμικής εξέτασης με ΥΤ ή ΜΤ. Η έκταση των ενισχυόμενων περιοχών του όγκου μπορεί να εκτιμηθεί υποκειμενικά, ή να μετρηθεί με μία διάσταση (π.χ μέγιστη εγκάρσια διάμετρος),δύο διαστάσεις, ή ογκομετρικά. Κριτήρια ανταπόκρισης που βασίζονται σε μεταβολές του ενισχυόμενου (βιώσιμου) τμήματος των όγκων στόχων είναι : 1)Τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη μελέτη του ήπατος (European Association for the Study of the Liver-EASL).

Τα κριτήρια αυτά βασίζονται στη μέτρηση όχι ολόκληρου του όγκου-στόχου, αλλά του βιώσιμου τμήματος αυτού. Ως τέτοιο, ορίζεται το τμήμα του όγκου που παρουσιάζει σαφή αρτηριακή ενίσχυση στη δυναμική εξέταση με CT ή MR. Το μέγεθος του ενισχυόμενου (βιώσιμου) τμήματος του όγκου υπολογίζεται από το γινόμενο της μέγιστης διαμέτρου του τμήματος αυτού σε τομές εγκάρσιας απεικόνισης επί την κάθετη σε αυτή διάμετρο. Τα μη ενισχυόμενα (νεκρωτικά) τμήματα του όγκου δεν περιλαμβάνονται στις μετρήσεις.

2) Τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (modified RECIST-mRECIST) τα οποία προτάθηκαν το 2008, καταρχήν για τη μελέτη της ανταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στην επεμβατική ή αντιαγγειογενετική

θεραπεία. Τα κριτήρια αυτά μοιάζουν με τα γνωστά κριτήρια RECIST, στο ότι βασίζονται στη μέτρηση μιας μόνο διάστασης των βλαβών στόχων. Σε αντίθεση όμως με τα RECIST, στα mRECIST υπολογίζεται η μέγιστη διάμετρος μόνο του βιώσιμου (ενισχυόμενου) τμήματος της βλάβης στόχου.

Τα κριτήρια mRECIST και EASL είναι καταλληλότερα από τα κριτήρια μεγέθους για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στον χημειοεμβολισμό και γενικότερα στην τοπική-περιοχική θεραπεία.

Η εφαρμογή των κριτηρίων mRECIST και EASL είναι ωστόσο προβληματική σε υποαγγειούμενους όγκους (π.χ μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, χολαγγειοκαρκίνωμα) στους οποίους είναι δύσκολο να αναγνωριστούν και να μετρηθούν σαφώς αφοριζόμενες, ενισχυόμενες περιοχές. Στις περιπτώσεις αυτές εξακολουθούν να εφαρμόζονται τα κριτήρια μεγέθους και κυρίως τα RECIST.

Παρακάτω περιγράφονται εν συντομία, μερικές ακόμη μέθοδοι εκτίμησης της ανταπόκρισης στην επεμβατική θεραπεία, οι οποίες έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε αρκετές μελέτες, στην κλινική πράξη, ή αναμένεται να παίξουν σημαντικό ρόλο στο μέλλον.

1) Κατανομή της λιπιοδόλης εντός των βλαβών στόχων μετά από χημειοεμβολισμό. Στον συμβατικό χημειοεμβολισμό ηπατικών όγκων, χρησιμοποιείται η ακτινοσκιερή λιπιοδόλη (lipiodol), ως φορέας του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου και ως εμβολικό μέσο. Η λιπιοδόλη καθλώνεται εκλεκτικά εντός του όγκου και ανιχνεύεται εύκολα στην CT. Ο βαθμός της «κατάληψης» του όγκου από την ουσία αυτή στις απλές (χωρίς σκιαγραφικό) τομές της CT έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης ανταπόκρισης. Η εναπόθεση λιπιοδόλης σε όλη την έκταση του όγκου έχει συσχετισθεί με πλήρη νέκρωση.

Σημειωτέον ότι η συσσώρευση της λιπιοδόλης στις εμβολισθείσες βλάβες, τις καθιστά έντονα υπέρπυκνες και συχνά δυσκολεύει την ανίχνευση υπολειμματικής σκιαγραφικής ενίσχυσης στη δυναμική μελέτη με CT, οπότε απαιτείται συμπληρωματικός έλεγχος με MR ή υπερηχογραφία με σκιαγραφικό.

2) Ποσοτική-παραμετρική μελέτη της αιμάτωσης των όγκων-στόχων (Perfusion imaging, Parametric imaging). Με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού και σταθερού πρωτοκόλλου ε.φ χορήγησης σκιαγραφικού, μπορεί να μελετηθεί ποσοτικά η ενίσχυση σε μια επιλεγμένη τομή του όγκου-στόχου και να καταγραφούν οι μεταβολές της συναρτήσεως του χρόνου. Τέτοιες τεχνικές έχουν εφαρμοστεί τόσο στον δυναμικό έλεγχο με CT, όσο και με MR και CEUS[32] και έχουν καταγραφεί σημαντικές μεταβολές ορισμένων παραμέτρων ροής μετά από επιτυχή θεραπεία.

3) Μαγνητική τομογραφία διάχυσης (MR diffusion imaging). Απεικονίζεται η διάχυση των μορίων του ύδατος εντός των ηπατικών όγκων και οι σχετικές μεταβολές μετά από επεμβατική θεραπεία. Τα αποτελέσματα μπορούν να εκφραστούν ποσοτικά μέσω του συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient, ADC). Η νέκρωση του όγκου χαρακτηρίζεται από μείωση της κυτταροβρίθειάς του, αύξηση της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και ελεύθερη κίνηση των μορίων του ύδατος, προκαλώντας υψηλή τιμή του ADC.

4) PET-CT. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί για πρώιμη μετεπεμβατική εκτίμηση ηπατικών όγκων μετά θερμοκαυτηρίαση, με αξιόλογα αποτελέσματα, αναφορικά με τη διάκριση υπολειμματικού νεοπλάσματος από την αντιδραστική υπεραϊμία που οφείλεται στη θεραπεία. Έχει διαπιστωθεί υπεροχή της PET-CT έναντι της CT ή MR σε όγκους στους οποίους δεν είναι εύκολο να εφαρμοστούν τα συνήθη κριτήρια ανταπόκρισης.[34]

**Πίνακας 3. Κριτήρια ανταπόκρισης συμπαγών όγκων σε αντινεοπλασματικές θεραπείες**

|   | WHO  | RECIST   | EASL   | mRECIST   |
|---|--|--|--|---|
| Μεθοδολογία μέτρησης                      | Δύο διαστάσεις (το γινόμενο της μέγιστης διαμέτρου μίας βλάβης και της μέγιστης κάθετης αυτής) | Μία διάσταση (η μέγιστη διάμετρος μίας βλάβης)   | Ενισχυόμενο τμήμα της βλάβης =βιώσιμος νεοπλασματικός ιστός  | Ενισχυόμενο τμήμα όγκου (Μία διάσταση)  |
| CR (complete response)Πλήρης ανταπόκριση  | Εξαφάνιση όλων των βλαβών  | Εξαφάνιση όλων των βλαβών και επάνοδος των δεικτών σε φυσιολογικά επίπεδα              | Πλήρης εξάλειψη της ενίσχυσης όλων των γνωστών βλαβών και μη εμφάνιση νέων βλαβών  | Εξαφάνιση όλων των βλαβών και των παθολογικών λεμφαδένων  |
| PR (partial response): Μερική ανταπόκριση | Μείωση $\geq 50\%$ του συνολικού φορτίου   | Μείωση $\geq 30\%$ του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων                          | Μείωση $\geq 50\%$ του βιώσιμου νεοπλασματικού ιστού σε όλες τις μετρήσιμες βλάβες   | Μείωση $\geq 30\%$ του αθροίσματος της μέγιστης διαμέτρου των ενισχυόμενων τμημάτων των βλαβών  |
| SD(stable disease) Σταθερή νόσος          | Μείωση $< 50\%$ ή αύξηση $< 25\%$ του συνολικού φορτίου  | Ούτε ανταπόκριση ούτε πρόοδος  | Όλες οι περιπτώσεις που δεν ανήκουν στις υπόλοιπες κατηγορίες  | Ούτε ανταπόκριση, ούτε προϊούσα νόσος   |
| PD(progressive disease) Προϊούσα νόσος    | Αύξηση $\geq 25\%$ είτε του συνολικού φορτίου είτε η εμφάνιση νέας βλάβης                      | Αύξηση $\geq 20\%$ του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων ή η εμφάνιση νέας βλάβης | Αύξηση $\geq 25\%$ του βιώσιμου νεοπλασματικού ιστού σε μία ή περισσότερες από τις μετρήσιμες βλάβες, ή εμφάνιση νέων βλαβών | Αύξηση $\geq 20\%$ του αθροίσματος της μέγιστης διαμέτρου των ενισχυόμενων τμημάτων των βλαβών ή εμφάνιση μιας ή περισσότερων νέων βλαβών |



## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ο χημειοεμβολισμός δυνατόν να συνοδεύεται από ποικιλία επιπλοκών, οι οποίες ευτυχώς, με τη χρήση σύγχρονων υλικών και μεθόδων, δεν έχουν υψηλή συχνότητα.

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 ( $\leq 38,5$ ) 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. 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 διευκρινιστεί με σιγουριά αν το PES είναι μια ένδειξη ανταπόκρισης του όγκου στον χημειοεμβολισμό, ή μια απλή παρενέργεια του τελευταίου.

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 απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας αναφέρεται στο 20%-58% των ασθενών, αλλά είναι μη αναστρέψιμη μόνο στο 2-3% [40]. Κλινικά παρατηρείται ίκτερος, εμφάνιση (ή επιδείνωση) ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια. Εργαστηριακά υπάρχει παράταση των χρόνων πήξης και αύξηση της χολερυθρίνης. Η υψηλή δόση χημειοθεραπευτικού και λιπιοδόλης, το υψηλό στάδιο Child-Pugh και η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας αυξάνουν τον κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας μετά χημειοεμβολισμό.

Η ισχαιμία ευθύνεται επίσης για την ανάπτυξη ηπατικού εμφράκτου, και η ενδεχόμενη επακόλουθη επιμόλυνση του ισχαιμικού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε ηπατικό απόστημα. 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 (ηπατικού τμήματος ή ακόμη και λοβού) μπορεί να είναι καλώς ανεκτό [40], αλλά η ανάπτυξη αποστήματος επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση. Σημαντικό ποσοστό ηπατικών αποστημάτων μετά χημειοεμβολισμό, ανταποκρίνονται στην διαδερμική παροχέτευση σε συνδυασμό με ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή .

Σε αντίθεση με τη διπλή αιμάτωση του ήπατος, το χοληφόρο δέντρο έχει αποκλειστικά αρτηριακή παροχή και έτσι είναι ευπαθές στις ισχαιμικές επιπλοκές. Η 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. 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) [40].

Η παλινδρόμηση εμβολικού υλικού στην γαστροδωδεκαδακτυλική ή στις γαστρικές αρτηρίες μπορεί να προκαλέσει γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη και αιμορραγία σε ποσοστό γύρω στο 3% των χημειοεμβολισμών [40]. 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 cisplatin) 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 N-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, συνηθέστερα σε όγκους με υποδιαφραγματική εντόπιση [40]. Οι χειρισμοί με σύρματα 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 αξιόλογη εξαγγείωση, μπορεί να αντιμετωπιστεί με εμβολισμό με coils.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί αιμορραγία από ρήξη κισμών του οισοφάγου σε ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση που υποβάλλονται σε εμβολισμό ή χημειοεμβολισμό. Σε τέτοιους ασθενείς συνιστάται η αντιμετώπιση των κισμών πριν από τον εμβολισμό.

## II. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

### 1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στην παρούσα προοπτική κλινική μελέτη έλαβαν μέρος 16 ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε TACE .Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες σε αναλογία 14/2 ηλικίας από 53-79 ετών.(μέση ηλικία 65)-πίν. 4. Σε όλους τους όγκους υπήρχε ιστολογική διάγνωση ,κατόπιν διαδερμικής βιοψίας καθοδηγούμενης υπερηχογραφικά ή με ΥΤ. Σε όλους τους ασθενείς υπήρχε υπόβαθρο κίρρωσης(Child A/B/C), με ιστορικό ηπατίτιδας Β ή C(HBV 80%) (πίν. 4).Με τον απεικονιστικό έλεγχο αποκλείστηκε η παρουσία αρτηριο-φλεβικών αναστομώνσεων και η αντιστροφή της ροής εντός της πυλαίας φλέβας. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας δε θεωρήθηκε απόλυτη αντένδειξη. Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε πρόσφατη αιμορραγία γαστρεντερικού, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, σοβαρό ασκίτη, εξωηπατική διασπορά του ΗΚΚ, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια .Ο αιματολογικός έλεγχος και οι χρόνοι πήξης όλων των ασθενών βρίσκονταν σε αποδεκτά όρια για τη διενέργεια αγγειογραφίας και του TACE (αιμοπετάλια>50x10<sup>9</sup>/LT,INR<1.2) ,και για χορήγηση δοξορουβικίνης(WBC>3X10<sup>9</sup>/LT).Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε υποβληθεί σε άλλου είδους θεραπεία για το ΗΚΚ κατά το χρόνο της μελέτης.14 από τους 16 ασθενείς υπεβλήθησαν σε περισσότερες της μίας συνεδρίες TACE (μέσος αριθμός /ασθενή: 3).

Εξασφαλίστηκε η ενημέρωση και η έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών.

**Πίνακας 4. Δημογραφικά και λοιπά στοιχεία των ασθενών της μελέτης**

| <b>A/A</b> | <b>Φύλο</b> | <b>Ηλικία</b> | <b>Κίρρωση</b> | <b>Υπόβαθρο</b> | <b>Στάδιο κατά Child</b> | <b>BCLC</b> |
|------------|-------------|---------------|----------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| 1          | A           | 70            | NAI            | Ηπ. C           | B                        | C           |
| 2          | A           | 58            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | C           |
| 3          | A           | 72            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | B           |
| 4          | A           | 62            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | B           |
| 5          | A           | 74            | NAI            | Ηπ. C           | B                        | B           |
| 6          | A           | 60            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | C           |
| 7          | A           | 53            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | B           |
| 8          | A           | 65            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | B           |
| 9          | A           | 74            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | B           |
| 10         | A           | 62            | NAI            | Ηπ. B+αλκοολ    | B                        | C           |
| 11         | A           | 79            | NAI            | Ηπ. B           | A                        | C           |
| 12         | A           | 74            | NAI            | Ηπ. B           | B                        | C           |
| 13         | Γ           | 67            | NAI            | Ηπ. B           | B                        | C           |
| 14         | A           | 53            | NAI            | Ηπ. B           | C                        | C           |
| 15         | A           | 67            | NAI            | Ηπ. B           | B                        | B           |
| 16         | Γ           | 55            | NAI            | Ηπ. B           | B                        | B           |

## **2. ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ(TACE)**

Σε όλες τις περιπτώσεις εξασφαλίστηκε αγγειακή προσπέλαση από την δεξιά κοινή μηριαία αρτηρία με τη μέθοδο Seldinger και ακολούθησε εκλεκτικός καθετηριασμός του αλλιρείου και της άνω μεσεντερίου με καθετήρα Cobra 1 ή Simmons 1, διαμέτρου 5F. Μετά από αγγειογραφικό έλεγχο πιθανών ανατομικών παραλλαγών έγινε υπερεκλεκτικός καθετηριασμός των τμηματικών και υποτμηματικών ηπατικών αρτηριακών κλάδων που τροφοδοτούσαν το ηπάτωμα, με την βοήθεια μικροκαθετήρα 2,7 F (Progreat, Terumo, Europe NV). Έγινε απεικόνιση του νεόπλαστου αρτηριακού δικτύου του όγκου , έλεγχος για αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες και ακολούθησε ο TACE. Χρησιμοποιήθηκαν ειδικά μικροσφαιρίδια γέλης (DC

Bead, Biocompatibles UK, Farnham, Surrey, UK) διαμέτρου 100-300 $\mu$ m και 300-500 $\mu$ m, προφορτωμένα in vitro με δοξορουβικίνη (Adriblastina, Pfizer Hellas) σε αναλογία 25mg δοξορουβικίνης / ml εναιωρήματος μικροσφαιριδίων. Το εμβολικό υλικό αναμειγνυόταν με μη ιονικό ιωδιούχο σκιαγραφικό σε αναλογία όγκου 1:1.

Συνήθως χορηγούνται πρώτα τα μικρότερα σφαιρίδια (100-300 $\mu$ m) και ακολουθούν τα μεγαλύτερα. Η διαδικασία αποδέμευσης του φαρμάκου βασίζεται επίσης σε ιονικό μηχανισμό και ο ρυθμός της έχει υπολογιστεί πειραματικά. Ο ρυθμός αποδέμευσης της δοξορουβικίνης εξαρτάται από τον ιονικό φορτίο του υλικού εντός του οποίου ευρίσκονται τα σφαιρίδια καθώς και από το μέγεθος των σφαιριδίων, όντας ταχύτερος στα μικρότερα σφαιρίδια. Η βαθμιαία απελευθέρωση του φαρμάκου από τα σφαιρίδια εξασφαλίζει πολύ παρατεταμένη έκθεση του όγκου στο χημειοθεραπευτικό. Η χορηγούμενη μέσω DC Beads δοξορουβικίνη έχει χρόνο ημιζωής 150-1730 ώρες ανάλογα με το μέγεθος των σφαιριδίων, ενώ το ίδιο φάρμακο χορηγούμενο με λιπιδόλη έχει χρόνο ημιζωής 1 ώρα. Με τα DC Beads επιτυγχάνεται επίσης πάνω από 4 φορές υψηλότερη συγκέντρωση δοξορουβικίνης εντός του όγκου συγκριτικώς με το ίδιο φάρμακο όταν χορηγείται ενδαρτηριακώς χωρίς DC Beads [35]. Επίσης, τα επίπεδα της δοξορουβικίνης στη συστηματική κυκλοφορία είναι πολύ χαμηλότερα στον χημειοεμβολισμό με DC Beads σε σχέση με τον συμβατικό [35]

Η δε έγχυση του μείγματος μέσω του μικροκαθετήρα γινόταν βραδέως, υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, με σκοπό την εξάλειψη της αγγειογραφικά ανιχνεύσιμης νεοαγγείωσης (εικ.1). Όλοι οι ασθενείς κατά τη νοσηλεία τους μετά τον TACE έλαβαν αντιεμετική, αναλγητική αγωγή, γαστροπροστασία και ε.φ αντιβιοτική κάλυψη (μετρονιδαζόλη 500mg/8ωρο και κεφουροξίμη 750mg/8ωρο)



Εικ.1:Ψηφιακή ενδαρτηριακή αγγειογραφία ΗΚΚ πριν (α) και μετά TACE με DC Beads. Έχει γίνει υπερεκλεκτικός καθετηριασμός με μικροκαθετήρα του κλάδου της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας που κυρίως τροφοδοτεί τον όγκο.(β) Μετά τον TACE ο κλάδος αυτός παραμένει βατός ενώ παρατηρείται σχεδόν πλήρης εξάλειψη του νεόπλαστου δικτύου του όγκου.

### **3. Απεικονιστικές μέθοδοι.**

Για την απεικονιστική παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν η υπολογιστική τομογραφία(ΥΤ.), η μαγνητική τομογραφία(ΜΤ.) και η υπερηχογραφία με σκιαγραφικό μέσο(ΥΣΜ). Σε 4 από τους ασθενείς η κύρια απεικονιστική μέθοδος παρακολούθησης ήταν η ΥΤ , η οποία διενεργήθηκε πριν από την έναρξη της θεραπείας και 1μήνα περίπου μετά την 3<sup>η</sup> συνεδρία TACE. Στους υπόλοιπους ασθενείς η κύρια απεικονιστική μέθοδος παρακολούθησης ήταν η ΜΤ, με παρόμοιο πρόγραμμα παρακολούθησης όπως και στην ΥΤ. Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε, σαν δευτερεύουσα μέθοδος παρακολούθησης, η ΥΣΜ πριν και περί τον 1 μήνα μετά τη διενέργεια TACE. Επειδή οι παραπάνω εξετάσεις διενεργήθηκαν σε πολλά διαφορετικά κέντρα, δεν υπήρχε ομοιογένεια στην τεχνική και το πρωτόκολλο της κάθε απεικονιστικής μεθόδου.

a. Τεχνική υπολογιστικής τομογραφίας(ΥΤ.)

Χρησιμοποιήθηκαν αξονικοί τομογράφοι μονής τομής, 4 τομών και 64 τομών, με πάχος τομής  $\leq 5$ χιλ. πριν και μετά από ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού για τη δυναμική μελέτη της ενίσχυσης των βλαβών που γίνεται στην αρτηριακή, πυλαία και καθυστερημένη φάση.

b. Τεχνική μαγνητικής τομογραφίας(MT.)

Χρησιμοποιήθηκαν μαγνητικοί τομογράφοι 1,5 και 3Tesla με T1 και T2 ακολουθίες σε 3 επίπεδα καθώς και τριφασική εξέταση με T1 ακολουθίες(ταχείες και με καταστολή του λίπους) πριν και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου. Ηπατικοί όγκοι που έχουν υποβληθεί σε χημειοεμβολισμό παρουσιάζουν ποικίλο σήμα στις T1 ακολουθίες και, επί πλήρους νέκρωσης, χαμηλό σήμα στις T2 ακολουθίες. Η χορήγηση γαδολινίου απαιτείται για την ανίχνευση εστιών υπολειμματικού νεοπλασματικού ιστού, οι οποίες παρουσιάζουν αρτηριακή ενίσχυση και συνήθως έκπλυση στην πυλαία και καθυστερημένη φάση .

c. Τεχνική υπερηχογραφίας με σκιαγραφικό μέσο(ΥΣΜ)

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος διενεργήθηκε πριν και μετά την ε.φ έγχυση σκιαγραφικού μέσου υπερήχων. Η μελέτη πριν το σκιαγραφικό ήταν απαραίτητη για τον γενικότερο έλεγχο του ήπατος, τη λήψη μετρήσεων και εικόνων αναφοράς από τον όγκο, καθώς και για να βρεθεί η θέση του ηχοβολέα, η οποία εξασφάλιζε την ευκρινέστερη και πληρέστερη απεικόνιση του όγκου. Η χωρίς σκιαγραφικό εξέταση περιελάμβανε επίσης έλεγχο του όγκου και της πυλαίας φλέβας με έγχρωμο Doppler, καθώς και αναζήτηση ασκίτικου υγρού και λοιπών παθολογικών ευρημάτων από την άνω κοιλία.

Για την εξέταση με σκιαγραφικό χρησιμοποιήθηκε 2ης γενιάς ενισχυτής ηχογένειας [εναιώρημα μικροφουσαλιδων εξαφθοριούχου θείου (SF6, "SonoVue", Bracco, Italy)]. Σε όλες τις περιπτώσεις έγινε bolus έγχυση 2,4 ml του σκιαγραφικού, ακολουθούμενη από 5 ml φυσιολογικού ορού, μέσω



φλεβοκαθετήρα διαμ. 20G, σε φλέβα του αντιβραχίου. Απεικονίσθηκε η σκιαγράφηση του όγκου στην αρτηριακή (15-35 δευτ. μετά την έγχυση του σκιαγραφικού), πυλαία (35-90 δευτ.μετά την έγχυση) και κολποειδική φάση, (90-240 δευτ. μετά την έγχυση). Χρησιμοποιήθηκε κυρίως η -γνωστή από την βασική εξέταση- θέση του ηχοβολέα που εξασφάλιζε την πληρέστερη σάρωση του όγκου. Εφαρμόσθηκε ειδική τεχνική υπερηχογραφικής ανίχνευσης των μικροφουσαλίδων με χαμηλό μηχανικό δείκτη (Mechanical Index, MI=0,07-0,08). Σε μερικές εξετάσεις εφαρμόσθηκε επίσης τεχνική απεικόνισης με υψηλό μηχανικό δείκτη, η οποία βασίζεται σε στιγμιαία εκπομπή υπερήχων σχετικά υψηλής ενέργειας, με αποτέλεσμα τη θραύση των μικροφουσαλίδων που βρίσκονται στην πορεία των υπερήχων και την επαναπλήρωση της βλάβης (ή του ηπατικού παρεγχύματος) με σκιαγραφικό. Σε μερικές περιπτώσεις έγιναν τρισδιάστατες ανασυνθέσεις από τις τομές της ΥΣΜ.

Η διάρκεια της απεικονιστικής παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης ήταν 6-19 μήνες. Η συλλογή των δεδομένων αυτής της εργασίας άρχισε τον Μάρτιο του 2014 και τελείωσε τον Ιανουάριο του 2016.

#### **4. Αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων**

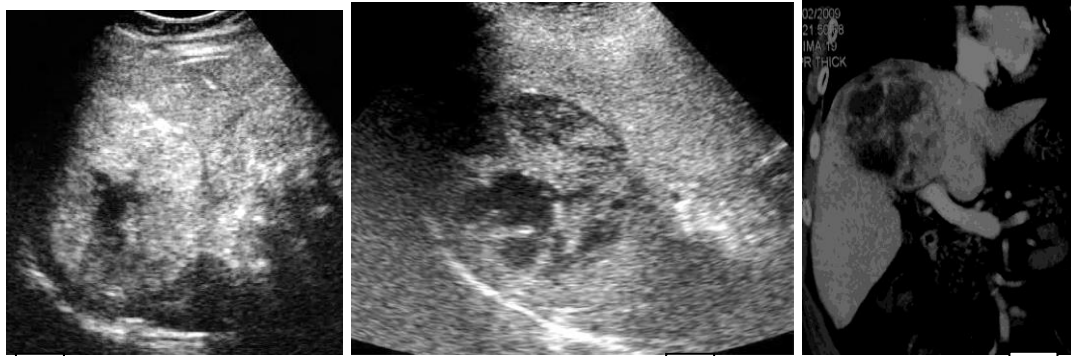
Η αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST .Σε κάθε περίπτωση μετρήθηκε η μέγιστη διάμετρος των βλαβών πριν και μετά την θεραπεία καθώς και η μέγιστη διάμετρος μόνο του βιώσιμου (ενισχυόμενου) τμήματος της βλάβης στόχου και το ποσοστό της νέκρωσης του ενισχυόμενου τμήματος του όγκου σε σχέση με την συνολική έκταση του ενισχυόμενου όγκου. Η αξιολόγηση και η κατάταξη έγινε ,όπως προαναφέρθηκε, σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST.

### **III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Τα αποτελέσματα βασίστηκαν στις μεταβολές του μεγέθους των ενισχυόμενων βλαβών πριν και μετά τη θεραπεία. Η μέγιστη διάμετρος των βλαβών πριν την έναρξη της θεραπείας κυμάνθηκε από 18-142 χιλιοστά, ενώ μετά τη θεραπεία κυμάνθηκε από 0-172 χιλιοστά. Το ποσοστό της νέκρωσης μετά τη θεραπεία έφτασε έως και το 100% στους όγκους με πλήρη ανταπόκριση ,ενώ σε άλλους υπήρξε μερική ανταπόκριση ,σταθερή ή προϊούσα νόσος.

#### **1. Αποτελέσματα ελέγχου με ΥΤ.**

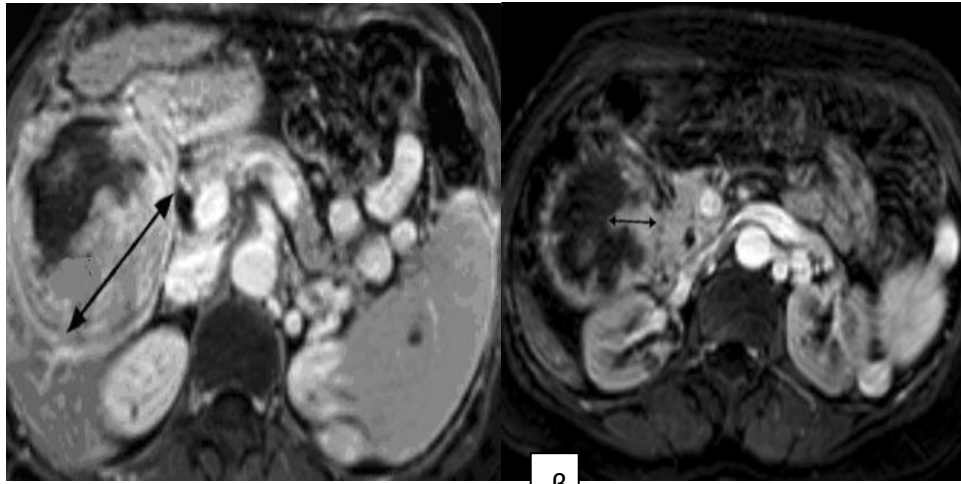
Ο έλεγχος με την ΥΤ έγινε αρχικά χωρίς έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού ,όπου και παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας των θεραπευθέντων όγκων (υπόπυκνες αλλοιώσεις), ενώ περιστασιακά έγινε ανάδειξη υπέρπυκνων-μεθαιμορραγικών στοιχείων. Στη δυναμική μελέτη ,μετά από ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικής ουσίας, παρατηρήθηκαν σαφώς αφοριζόμενα ελλείμματα ενίσχυσης με πλήρη εξάλειψη της αγγείωσης σε όλες τις φάσεις ,η οποία συνηγορεί ενδεικτικά σε πλήρη νέκρωση των βλαβών αυτών .Σε 1 βλάβη παρατηρήθηκε καλοήθης αντιδραστική περιφερική ενίσχυση η οποία αποδόθηκε σε αντιδραστική υπεραϊμία. Στις περιπτώσεις με μερική ανταπόκριση ,παρατηρήθηκε υπολειμματική ενίσχυση(εστίες ενίσχυσης εντός των περιοχών που εμβολίστηκαν), η οποία συνηγορεί υπέρ ατελούς θεραπείας(εικόνα 2). Οι βλάβες που παρουσίασαν πλήρη εξάλειψη της νεοπλασματικής ενίσχυσης μετά από TACE ,παρουσίασαν σχετικά βραδεία(εντός μηνών) μείωση του μεγέθους τους και σε ορισμένες περιπτώσεις εξαφανίστηκαν πλήρως.



Εικόνα 2:α) ΗΚΚ με κεντρική τήξη με CEUS πριν θεραπεία β) CEUS:υπολειμματική ενίσχυση όγκου μετά 3<sup>ο</sup> TACE γ) Εγκάρσιες εικόνες Α.Τ.κοιλίας μετά την iv έγχυση σκιαγραφικής ουσίας μετά την 3<sup>η</sup> TACE θεραπεία με παρουσία υπολειμματικής νεοπλασματικής ενίσχυσης.

## 2. Αποτελέσματα ελέγχου με ΜΤ.

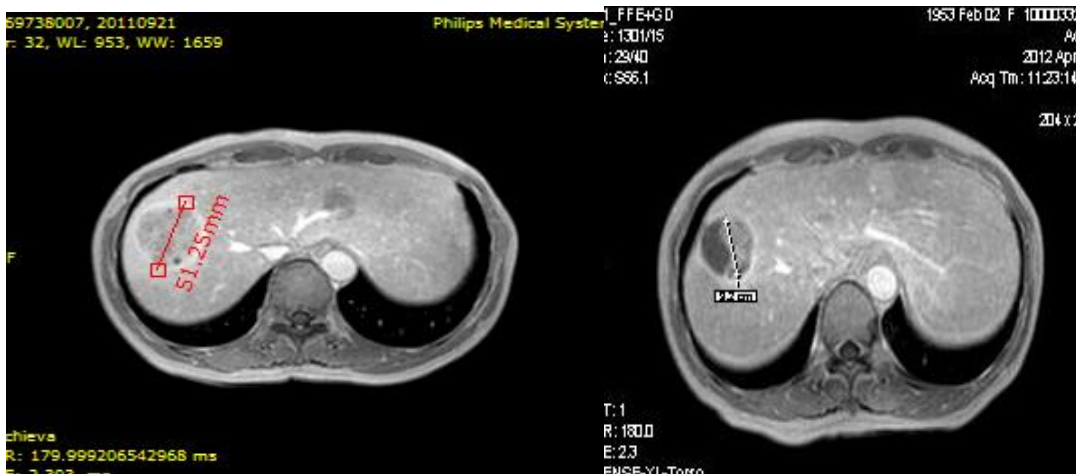
Αντιστοίχως με την ΥΤ, ο έλεγχος με την ΜΤ έγινε αρχικά πριν τη χορήγηση γαδολινίου, όπου και παρατηρήθηκε ποικίλο σήμα στις T1 ακολουθίες, συχνά αυξημένο λόγω της αιμορραγικής νέκρωσης που επήλθε στο εσωτερικό των βλαβών-στόχων. Στις T2 ακολουθίες παρατηρήθηκε αρχικά υψηλό σήμα, το οποίο στις περιπτώσεις όπου υπήρξε πλήρης νέκρωση, αντικαταστάθηκε από ομοιογενώς χαμηλό σήμα(λόγω αφυδάτωσης).Το περιεσιακό οίδημα απεικονίστηκε με αυξημένο σήμα T2 περιφερικά της βλάβης. Στη δυναμική μελέτη, μετά από ενδοφλέβια έγχυση γαδολινίου, στις περιπτώσεις με πλήρη νέκρωση των όγκων-αντιστοίχως της απεικόνισης με την ΥΤ -παρατηρήθηκε παντελής απουσία ενίσχυσης σε όλη την έκταση της βλάβης ενώ στις περιπτώσεις ατελούς θεραπείας παρατηρήθηκαν εντός των βλαβών στοιχεία υψηλού σήματος τα οποία είναι ενδεικτικά υπολειμματικής νεοπλασματικής ενίσχυσης.(εικόνα 3)



α

β

Εικόνα 3. Εγκάρσιες τομές μαγνητικής τομογρ. ακολουθίες T1 με σκιαγραφικό . α) Πριν τη θεραπεία παρατηρείται ευμέγεθες ΗΚΚ με μέτριας έκτασης νεκρώσεις. β) Μετά από 4 μήνες θεραπείας παρατηρείται υπολειμματική ενίσχυση της βλάβης.



α

β

Εικόνα 4. Εγκάρσιες τομές μαγνητικής τομογρ. Ακολουθίες T1 μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσία . α) Πριν τη θεραπεία παρατηρείται ΗΚΚ με ενίσχυση στο ήπαρ. β) Μετά τη θεραπεία, παρατηρείται υπολειμματική ενίσχυση της βλάβης

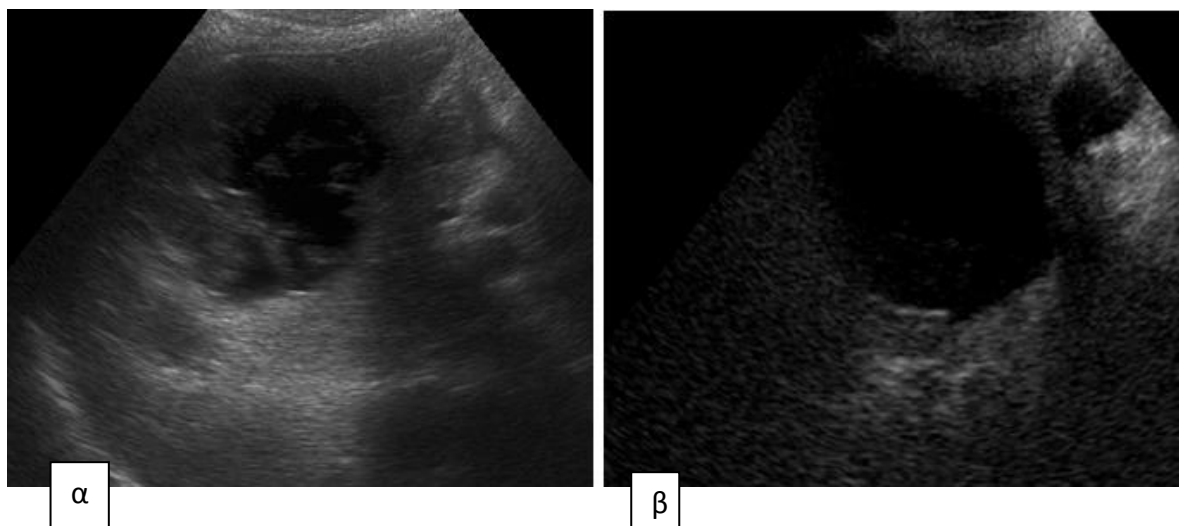
### **3. Αποτελέσματα υπερηχογραφικού ελέγχου με ενισχυτές ηχογένειας.(Contrast-Enhanced Ultrasonography,CEUS)**

Στο απλό (χωρίς σκιαγραφικό) υπερηχογράφημα οι μεταβολές στους όγκους ήταν υποσημαινόμενες. Παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση της ανομοιογένειας των όγκων, με εμφάνιση γεωγραφικών, ελαφρώς υποηχογενών περιοχών, με ασαφή όρια. Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν σαφώς πιο ευδιάκριτα στην ΥΣΜ. Οι νεκρώσεις απεικονίστηκαν σαν στρογγύλες, σφηνοειδείς ή γεωγραφικού σχήματος περιοχές χωρίς ενίσχυση, οι οποίες αφορίζονταν με σαφήνεια από τα βιώσιμα(ενισχυόμενα) τμήματα των όγκων. Ο αριθμός, η εντόπιση και το μέγεθος των νεκρωτικών περιοχών παρουσίασαν μεγάλη ποικιλία: Από ένα ενιαίο ,εκτεταμένο έλλειμμα ενίσχυσης, έως αρκετές, μικρές διάσπαρτες ανηχοϊκές περιοχές, εναλλασσόμενες με νησίδες ή διαφραγμάτια ενισχυόμενου νεοπλασματικού ιστού ,οπότε δημιουργούνταν εικόνα μωσαϊκού. Ορισμένες βλάβες παρουσίασαν υπολειμματική δακτυλιοειδή ενίσχυση του όγκου .

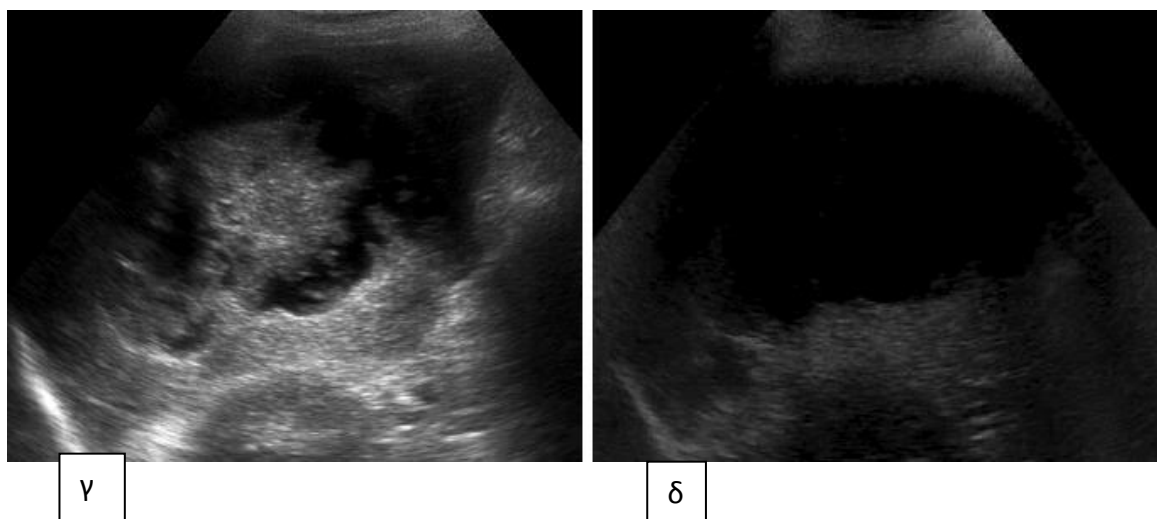
### **4. Συσχέτιση απεικονιστικών ευρημάτων διαφόρων μεθόδων**

Έγινε συσχέτιση των αποτελεσμάτων της ΥΤ, της ΜΤ και της ΥΣΜ. Διαπιστώθηκε ικανοποιητική συσχέτιση των ευρημάτων και των τριών απεικονιστικών μεθόδων. Βλάβη (σε 1 ασθενή με πλήρη ανταπόκριση) που παρουσίασε κυστική μετατροπή σαν συνέπεια της θεραπείας είχε στην ΥΤ πυκνότητα παραπλήσια με αυτή του ύδατος (περί τις 20HU),ενώ στην ΜΤ παρουσίασε έντονα υψηλό σήμα στην T2 ακολουθία και κατεξοχήν χαμηλό σήμα στην T1 ακολουθία. Η προαναφερθείσα βλάβη παρουσίασε επίσης σε

μικρή έκταση στοιχεία με μέση και υψηλή ένταση σήματος στην T1 ακολουθία ενδεικτικά αιμορραγικής μετατροπής ή νέκρωσης πλούσια σε πρωτεϊνικό περιεχόμενο.(εικόνα7) Στην υπερηχογραφία παρουσίασε σαφή όρια και μεικτής υφής περιεχόμενο με ανηχοϊκά ως και άμορφα ηχογενή στοιχεία εντός καθώς και ακουστική ενίσχυση.(εικόνα5,6)



Εικόνα 5. α)Απλό υπερηχογράφημα σε ασθενή μετά από 1 μήνα μετά από 2 συνεδρίες TACE , β)αναδεικνύει κυστική εκφύλιση των βλαβών ,οι οποίες στερούνται πλήρως ενίσχυσης στο υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό.



Εικόνα 6. γ)Απλό υπερηχογράφημα και δ)υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό στον ίδιο ασθενή μετά από 2 επιπλέον μήνες θεραπείας αναδεικνύουν διόγκωση της βλάβης , η οποία εξακολουθεί να στερείται ενίσχυσης.



4 μήνες μετά 3<sup>η</sup>

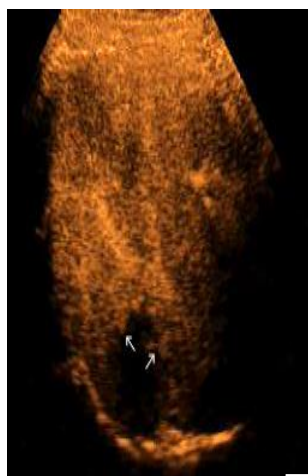


6 μήνες μετά 3<sup>η</sup>

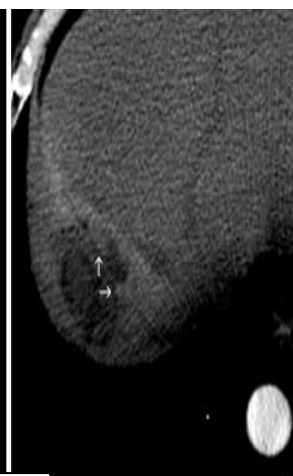
Εικόνα 7.Εγκάρσιες τομές μαγνητ.τομογρ. T1 ακολουθίες με σκιαγραφικό ,4 μήνες και 6 μήνες) μετά τη 3<sup>η</sup> συνεδρία TACE ,αναδεικνύουν απουσία ενίσχυσης των βλαβών .Μέσα στις βλάβες παρατηρούνται επίσης άμορφα στοιχεία μέσης και υψηλής έντασης στην T1 ακολουθία οφειλόμενα πιθανώς σε νέκρωση ή αιμορραγία.



α



β



Εικόνα 8:α)ευμέγεθες ΗΚΚ με κεντρική τήξη πριν την θεραπεία με TACE(απλό υπερηχογράφημα)β)μετά 4η συνεδρία TACE νέκρωση του μεγαλύτερου τμήματος της βλάβης παραμονή ωστόσο μικρών περιοχών ενίσχυσης (υπερηχογράφημα με χρήση ενισχυτών ηχογένειας και αξονική τομογραφία με χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου)

## 5. Τοπική ανταπόκριση

Στην παρούσα προοπτική κλινική μελέτη έγινε προσπάθεια υπολογισμού του ποσοστού της προκληθείσης, από τον TACE νέκρωσης επί του ΗΚΚ προκειμένου να εφαρμοστούν τα κριτήρια ανταπόκρισης. Με βάση τα ποσοστά νέκρωσης των ηπατικών βλαβών ,μετά την τελευταία συνεδρία TACE της περιόδου της απεικονιστικής παρακολούθησης, και με τη χρήση των κριτηρίων mRECIST προσδιορίστηκε η ανταπόκριση κάθε ασθενούς .

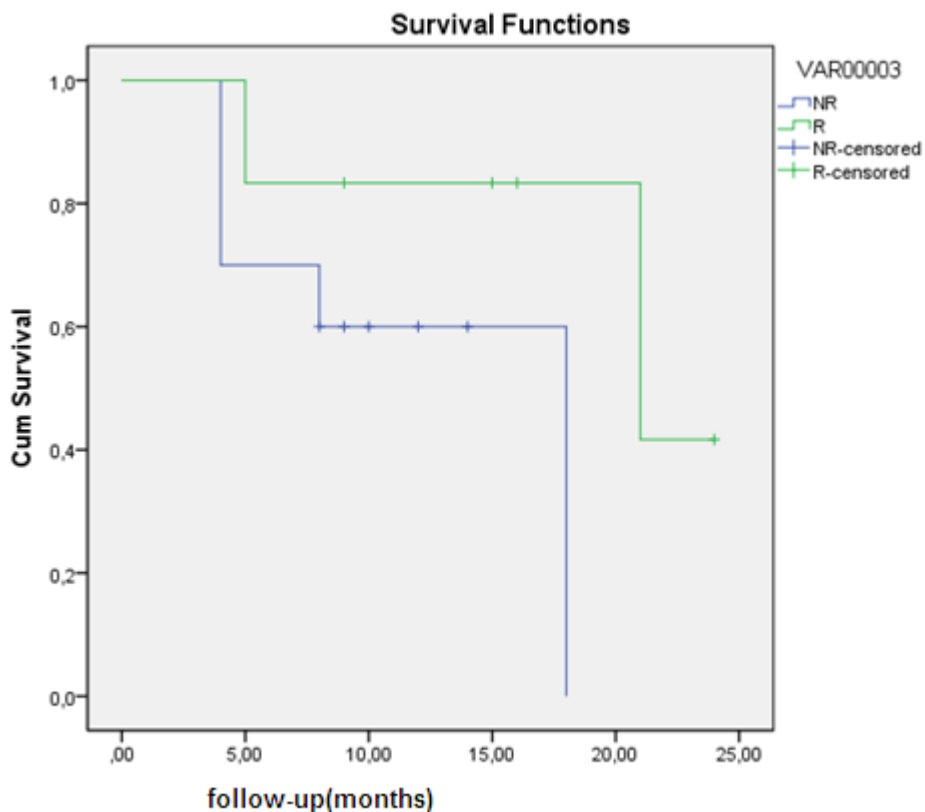
Με βάση τα κριτήρια m RECIST διαπιστώθηκε σταθερή νόσος (SD ,stable disease) σε 8 ασθενείς(50%),μερική ανταπόκριση(PR ,partial response) σε 5 ασθενείς(31%),πλήρη ανταπόκριση(CR, complete response) σε 1 ασθενή(6%),και προϊούσα νόσος(PD ,progressive disease) σε 2 ασθενείς(13%).[πίν. 3]



| A/A | Διάμετρος βλάβης προ θεραπεία (χιλ.) | Διάμετρος βλάβης μετά θεραπεία (χιλ.) | Διαφορά επί % διαμέτρου της βλάβης | Αθρ.διαμέτρου ενισχυόμ. τμήματ. πριν θεραπεία (χιλ.) | Αθρ.διαμέτρου ενισχυόμ. τμήμ. μετά θεραπεία (χιλ.) | Διαφορά επί % διαμέτρ. ενισχυόμ. τμήμ. | Αναπόκριση mRECIST | Επιβίωση (μήνες) |
|-----|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|--|--|--------------------|------------------|
| 1   | 142                                  | 169                                   | 19                                 | 142  | 172  | 21                                     | PD                 | 4                |
| 2   | 77                                   | 87                                    | 13                                 | 52   | 72   | 38                                     | PD                 | 8                |
| 3   | 61                                   | 60                                    | -2                                 | 18   | 0  | -100                                   | CR                 | 22               |
| 4   | 33                                   | 35                                    | 6                                  | 33   | 35   | 0                                      | SD                 | 14               |
| 5   | 156                                  | 77                                    | -50                                | 78   | 10   | -87                                    | PR                 | 21               |
| 6   | 85                                   | 123                                   | 44,7                               | 76   | 61   | -20                                    | SD                 | 16               |
| 7   | 50                                   | 45                                    | -10                                | 45   | 31   | -33                                    | PR                 | 24               |
| 8   | 44                                   | 43                                    | -2                                 | 40   | 35   | -12                                    | SD                 | 12               |
| 9   | 27                                   | 25                                    | -7                                 | 25   | 20   | -20                                    | SD                 | 10               |
| 10  | 39                                   | 39                                    | 0                                  | 36   | 29   | -19                                    | SD                 | 5                |
| 11  | 29                                   | 30                                    | 3                                  | 22   | 18   | -18                                    | SD                 | 9                |
| 12  | 113                                  | 155                                   | 37                                 | 98   | 107  | 9                                      | SD                 | 4                |
| 13  | 118                                  | 100                                   | -15,2                              | 105  | 70   | -33                                    | PR                 | 9                |
| 14  | 93                                   | 94,6                                  | 1                                  | 85   | 60   | -30                                    | PR                 | 10               |
| 15  | 42                                   | 45                                    | 7                                  | 36   | 30   | -16                                    | SD                 | 8                |
| 16  | 109                                  | 87                                    | -20,1                              | 80   | 51   | -38                                    | PR                 | 17               |

Πίν.3:Ποσοτικά αποτελέσματα προ-και μετεπεμβατικού ελέγχου με ΥΤ/ΜΤ και αντίστοιχη ανταπόκριση .

## Μελέτη της επιβίωσης των ασθενών με τη μέθοδο Kaplan-Meier



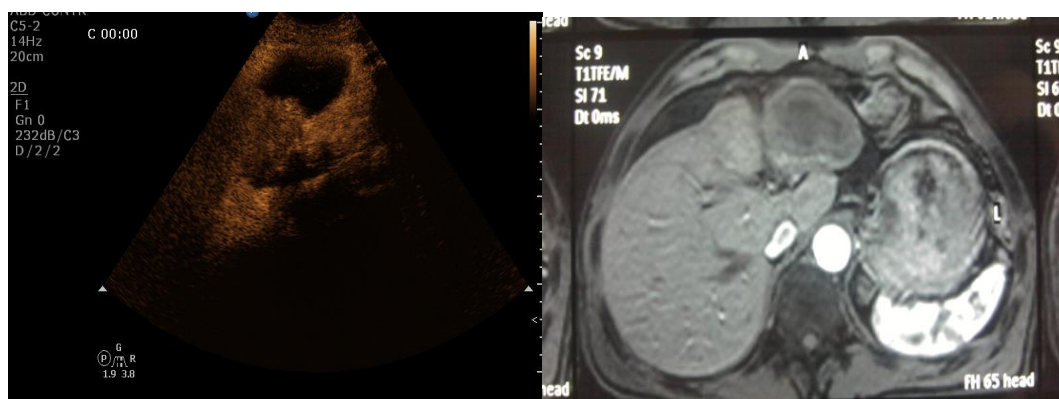
Η μελέτη της επιβίωσης έδειξε για τους Non-responders:11,8 μήνες ενώ για τους Responders:18,5 μήνες.

### **6. Συνοδά απεικονιστικά ευρήματα**

Ο χημειοεμβολισμός όπως προαναφέρθηκε δυνατόν να συνοδεύεται από ποικιλία επιπλοκών, οι οποίες ωστόσο , δεν έχουν υψηλή συχνότητα.

Ένας από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια των TACE ,παρουσίασε εικόνα ηπατικού εμφράκτου σε απεικονιστικό έλεγχο (ΜΤ,ΥΣΜ) που διενεργήθηκε 1-5 ημέρες μετά τον TACE. Το έμφρακτο απεικονίστηκε σαν γεωγραφική περιοχή με σαφή όρια και στερούμενες ενίσχυσης.(εικ . 9) .

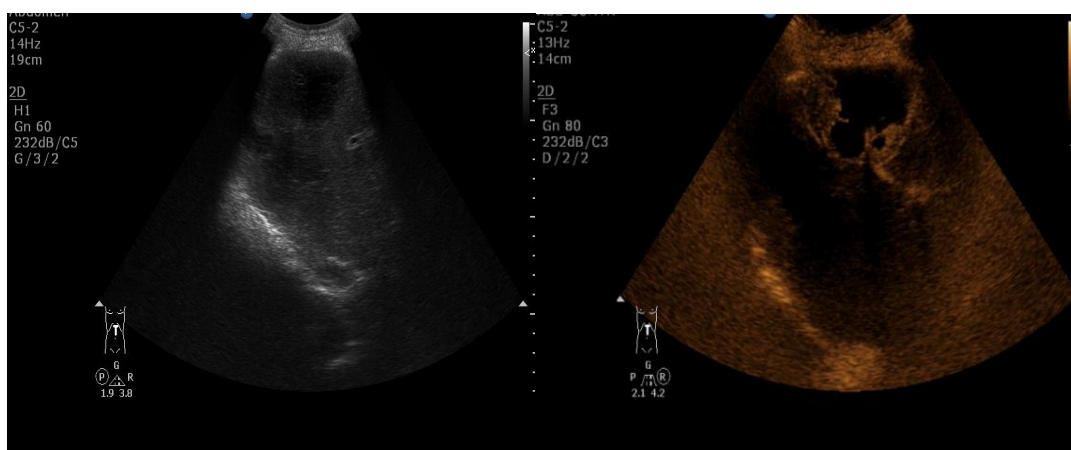
Ένας από τους ασθενείς παρουσίασε ηπατικό απόστημα (ΥΤ,ΥΣΜ) η οποία απεικονίστηκε σαν στρογγύλη βλάβη με περιφερική ενίσχυση και ενισχυόμενα διαφραγμάτια, το οποίο αντιμετωπίστηκε με διαδερμική παροχέτευση υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.(εικ.10).Κατά τη χρονική διάρκεια της παρούσας μελέτης ,6 από τους ασθενείς κατέληξαν λόγω της υποκείμενης νόσου(5 από ηπατική ανεπάρκεια-ηπατ.εγκεφαλοπάθεια,1 από ηπατο-νεφρικό σύνδρομο).



α

β

Εικόνα 9.Ηπατικό έμφρακτο, μετά από TACE σε ασθενή στον υπέρηχο με σκιαγραφικό α) παρατηρείται γεωγραφική περιοχή που στερείται ενίσχυσης .β) στην μαγνητική τομογρ. T1 ακολουθία με σκιαγραφικό η βλάβη επίσης στερείται ενίσχυσης.



α

β

Εικόνα 10. Ηπατικό απόστημα , μετά TACE .α)Στον απλό υπέρηχο παρατηρείται ωοειδής υποηχογενής βλάβη .β)Στον υπέρηχο με σκιαγραφικό η βλάβη παρουσιάζει περιφερική ενίσχυση και νεκρωτικό μή ενισχυόμενο περιεχόμενο.

## VI.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 1. Απεικονιστική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του TACE .

Η ορθή αξιολόγηση του αποτελέσματος μιας αντineοπλασματικής θεραπείας είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα στην ογκολογία κριτήρια ανταπόκρισης (WHO, RECIST) βασίζονται σε μετρήσεις του μεγέθους των υπό θεραπεία βλαβών [33,34]. Στην περίπτωση του TACE τα κριτήρια αυτά δεν είναι ικανοποιητικά, τουλάχιστον κατά την αρχική εκτίμηση, αφού προκαλείται νέκρωση της εξεργασίας χωρίς άμεση μείωση του μεγέθους της [29]. Αυτό εξηγείται από την καθυστέρηση στην απορρόφηση και απομάκρυνση των νεκρωτικών υλικών, ώστε να ακολουθήσει συρρίκνωση του όγκου [36]. Σε έλεγχο με YT ή MT μετά TACE έχει επανειλημμένως παρατηρηθεί πλήρης εξάλειψη της παθολογικής ενίσχυσης ηπατωμάτων τα οποία παραμένουν αμετάβλητα σε μέγεθος, τουλάχιστον τις πρώτες εβδομάδες μετά την θεραπεία [29]. Αντιστρόφως, μπορεί να παραμείνει υπολειμματική νεοαγγείωση σε όγκους που έχουν υποστεί μερική συρρίκνωση [36,37]. Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για τη δράση άλλων επεμβατικών τεχνικών για το ηπάτωμα, όπως η θερμοκαυτηρίαση και η κρυοπηξία καθώς και για μερικά αντιαγγειογενετικά φάρμακα [41]. Για όλες τις παραπάνω θεραπείες θεωρήθηκε απαραίτητη η εφαρμογή κριτηρίων θεραπευτικής ανταπόκρισης, στα οποία λαμβάνεται υπόψη το ποσοστό νέκρωσης μιας βλάβης και όχι η μείωση του μεγέθους της. Τέτοια κριτήρια για το ΗΚΚ είναι αυτά που έχουν προταθεί από την EASL (European Association for the Study of the Liver) και AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) και μέχρι σήμερα βασίζονται στην YT ή MT που διενεργείται περίπου 1 μήνα μετά την θεραπεία [28]. Με κριτήριο την σκιαγραφική ενίσχυση, οι παραπάνω μέθοδοι απαντούν στο καίριο ερώτημα της διάκρισης του νεκρωμένου (μη ενισχυόμενου) από τον βιώσιμο (ενισχυόμενο) νεοπλασματικό ιστό [42-44].

## **2.Ο σχετικός ρόλος της ΥΤ,ΜΤ,ΥΣΜ.κλινικές συσχετίσεις.**

Η ακτινολογική απεικόνιση, κυρίως με την μορφή της υπολογιστικής (ΥΤ) και της μαγνητικής τομογραφίας(ΜΤ) και συμπληρωματικά με την υπερηχογραφία με σκιαγραφικό μέσο(ΥΣΜ), κατέχει κεντρικό ρόλο στον μετεπεμβατικό έλεγχο ηπατικών όγκων προσφέροντας ανώδυνη, αναπαραγώγιμη και ακριβή αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η εξάλειψη της σκιαγραφικής ενίσχυσης των βλαβών-στόχων αποτελεί το κυριότερο κριτήριο για την διάγνωση της πλήρους ανταπόκρισης στην άμεση μετεπεμβατική περίοδο.

### **Μετεπεμβατική απεικόνιση με Υπολογιστική Τομογραφία (Computed Tomography-CT)**

Ο σύγχρονος μετεπεμβατικός έλεγχος με CT πρέπει να διεξάγεται με πολυτομικούς τομογράφους, που προσφέρουν ταχύτατη σάρωση, ιστροπική απεικόνιση και λεπτομερή απεικόνιση της νεοπλασματικής ενίσχυσης.Το πάχος τομής πρέπει να είναι μικρότερο ή ίσο των 5 χιλ. και η εξέταση πρέπει να συμπληρώνεται με ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού για την δυναμική μελέτη της ενίσχυσης των βλαβών, στην αρτηριακή, πυλαία και καθυστερημένη φάση[44].

Η πλήρης εξάλειψη της ενίσχυσης σε όλες τις φάσεις είναι ενδεικτική πλήρους νέκρωσης της βλάβης, ενώ οποιαδήποτε υπολειμματική ενίσχυση συνηγορεί υπέρ ατελούς θεραπείας . Καλοήθης, αντιδραστική περιφερική ενίσχυση απαντάται στον χημειοεμβολισμό (αν και σπανιότερα συγκριτικά με την θερμοκαυτηρίαση), όπως και περιοχική ενίσχυση παρακείμενου ηπατικού παρεγχύματος, λόγω αρτηριοφλεβωδών επικοινωνιών. Φυσαλίδες αέρα εντός της βλάβης αποδίδονται στην νέκρωση του όγκου, ή σε αέρα που παγιδεύθηκε στο εμβολικό υλικό και συνήθως υποχωρούν 1-2 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Η χρήση της ακτινοσκιεράς λιπιοδόλης ως εμβολικό υλικό σε αρκετά πρωτόκολλα χημειοεμβολισμού ΗΚΚ συνοδεύεται από κάποιες ιδιαιτερότητες στην απεικόνιση . Η λιπιοδόλη καθλώνεται εκλεκτικά εντός του όγκου και ανιχνεύεται εύκολα στην CT. Ο βαθμός της «κατάληψης»

του όγκου από την ουσία αυτή στις απλές (χωρίς σκιαγραφικό) τομές της CT έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης ανταπόκρισης. Η εναπόθεση λιπιδόλης σε όλη την έκταση του όγκου έχει συσχετισθεί με πλήρη νέκρωση, και το αντίθετο. Εντούτοις, η μελέτη της κατανομής της λιπιδόλης με την CT δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον δυναμικό έλεγχο με ε.φ σκιαγραφικό. Σημειωτέον, ότι η συσσώρευση της λιπιδόλης στις εμβολισθείσες βλάβες, τις καθιστά έντονα υπέρπυκνες και συχνά δυσκολεύει την ανίχνευση σκιαγραφικής ενίσχυσης στην δυναμική μελέτη με CT , οπότε απαιτείται συμπληρωματικός έλεγχος με MR, ή υπερηχογραφία με σκιαγραφικό.

Η CT είναι ακόμη σημαντική για τον έλεγχο μετεπεμβατικών επιπλοκών . Το ηπατικό απόστημα αποτελεί σοβαρή επιπλοκή με υψηλή θνητότητα και χαρακτηρίζεται από βαριά κλινική εικόνα, λευκοκυττάρωση και συλλογές αέρος εντός των βλαβών-στόχων, σε μεγαλύτερη έκταση και για περισσότερο χρονικό διάστημα, συγκριτικά με τις μικρές, μετανεκρωτικές συλλογές αέρος που περιγράφηκαν παραπάνω.

### **Μετεπεμβατική απεικόνιση με Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance-MR)**

Η τεχνική του μετεπεμβατικού ελέγχου με MR είναι παραπλήσια ως προς την τεχνική της με την MR που διενεργείται για την ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό ηπατικών βλαβών: Λαμβάνονται T1 και T2 ακολουθίες σε 3 επίπεδα, καθώς και τριφασική εξέταση με T1 ακολουθίες (ταχείες και με καταστολή του λίπους) μετά ε.φ χορήγηση γαδολινίου. Το πάχος τομής δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 χιλ. Ηπατικοί όγκοι που έχουν υποβληθεί σε χημειοεμβολισμό παρουσιάζουν ποικίλο σήμα στις T1 ακολουθίες και, επί πλήρους νέκρωσης, χαμηλό σήμα στις T2 ακολουθίες, με τις εξαιρέσεις που ισχύουν και για τον έλεγχο μετά θερμοκαυτηρίαση. Η χορήγηση γαδολινίου απαιτείται για την ανίχνευση εστιών υπολειμματικού νεοπλασματικού ιστού, οι οποίες παρουσιάζουν αρτηριακή ενίσχυση και συνήθως έκπλυση στην πυλαία και καθυστερημένη φάση [43,44]. Αν έχει χρησιμοποιηθεί λιπιδόλη, η παρουσία της εντός του όγκου προκαλεί μόνο πρόσκαιρη αύξηση του σήματος στις T1 ακολουθίες και γενικώς δεν επηρεάζει την εκτίμηση της

ενίσχυσης της βλάβης. Αντιθέτως, μεθαιμορραγικά στοιχεία μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του σήματος στις T1 ακολουθίες, η οποία μπορεί να καλύψει την σκιαγραφική ενίσχυση στον δυναμικό MR έλεγχο και να δυσκολέψει την ανάδειξη υπολειμματικών εστιών. Στις περιπτώσεις αυτές βοηθάει η εφαρμογή αφαιρετικής τεχνικής, κατά την οποία γίνεται με ψηφιακό τρόπο συσχέτιση των T1 εικόνων πριν και μετά τη χορήγηση γαδολινίου, απαλοιφή των στοιχείων που υπάρχουν τόσο στην απλή όσο και στη δυναμική μελέτη και ανάδειξη των στοιχείων με υψηλό σήμα που υπάρχουν μόνο στη δυναμική μελέτη και αντιστοιχούν σε ενισχυόμενο ιστό. Για τον μετεπεμβατικό MR έλεγχο εφαρμόζεται επίσης και η τεχνική διάχυσης (MR diffusion), με την οποία μελετάται η διάχυση των μορίων του ύδατος εντός των ηπατικών όγκων και οι σχετικές μεταβολές μετά από επεμβατική θεραπεία. Τα αποτελέσματα μπορούν να εκφραστούν ποσοτικά μέσω του συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient, ADC). Παράγοντες που επηρεάζουν την τιμή του ADC ενός ιστού είναι το περιεχόμενό του σε ύδωρ, η κατανομή του ύδατος, η κυτταροβρίθεια του ιστού και η ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Η νέκρωση του όγκου χαρακτηρίζεται από μείωση της κυτταροβρίθειάς του, αύξηση της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και ελεύθερη κίνηση των μορίων του ύδατος, προκαλώντας υψηλή τιμή του ADC. Αντίθετα, βιώσιμα υπολείμματα του όγκου διατηρούν αρκετή κυτταροβρίθεια και άθικτες κυτταρικές μεμβράνες με συνοδό περιορισμό της διάχυσης και χαμηλή τιμή του ADC. Φαίνεται ότι οι ακολουθίες διάχυσης μπορεί να ανιχνεύσουν και να ποσοτικοποιήσουν την ανταπόκριση των ηπατικών όγκων στην άμεση μετεπεμβατική περίοδο, πολύ ενωρίτερα από την συρρίκνωσή τους, χωρίς πάντως να μπορούν να αντικαταστήσουν την δυναμική μελέτη με γαδολίνιο.

### **Μετεπεμβατική απεικόνιση με χρήση υπερηχογραφίας με σκιαγραφικό μέσο(ΥΣΜ)(CEUS)**

Η εφαρμογή των ενισχυτών ηχογένειας και των εξειδικευμένων τεχνικών ανίχνευσής τους έχει αναβαθμίζει ουσιαστικά τον ρόλο της υπερηχογραφίας

στην μετεπεμβατική απεικόνιση. Οι ενισχυτές ηχογένειας είναι εναιωρήματα από μικροφουσαλίδες ενός αδρανούς αερίου, με ένα φωσφολιπιδικό περίβλημα. Όταν στις μικροφουσαλίδες προσπέσει ένα ηχητικό κύμα σχετικά χαμηλής ενέργειας (απεικόνιση με χαμηλό μηχανικό δείκτη), αυτές συμπιέσσονται και εκπνύσσονται με μη γραμμικό τρόπο (non linear oscillation). Εκπέμπουν δε ηχητικά κύματα σε πολλαπλάσιες και υποπολλαπλάσιες (αρμονικές) συχνότητες σε σχέση με το προσπίπτον ηχητικό κύμα. Το φαινόμενο αυτό αξιοποιείται με ειδικές ψηφιακές τεχνικές, με τις οποίες καταστέλλονται οι ηχοανακλάσεις από τους στατικούς ιστούς, ενώ ανιχνεύεται με μεγάλη ευαισθησία, σε πραγματικό χρόνο, η παρουσία ακόμη και ελάχιστων μικροφουσαλίδων εντός της μικρο- και μακροκυκλοφορίας. Έτσι, η CEUS έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική στην ανάδειξη υπολειμματικού (ενισχυόμενου) νεοπλασματικού ιστού μετά τον χημειοεμβολισμό. Ο ενισχυτής ηχογένειας που χρησιμοποιείται συνήθως στην κλινική πράξη είναι εναιώρημα μικροφουσαλίδων εξαφθοριούχου θείου, (SonoVue, Bracco, Milan, Italy), σε bolus ενδοφλέβια έγχυση και η παρακολούθηση της ενίσχυσης της βλάβης γίνεται σε πραγματικό χρόνο, στην αρτηριακή, πυλαία και καθυστερημένη φάση. [45] Τα πρότυπα ενίσχυσης είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα της δυναμικής μελέτης με CT ή MR. Σημαντικό πλεονέκτημα της CEUS είναι η ευκολία εφαρμογής της, όχι μόνο μετεπεμβατικά αλλά και κατά την διάρκεια της επεμβατικής θεραπείας. Παρά τα σημαντικά πρακτικά πλεονεκτήματά της, η CEUS δεν μπορεί να αντικαταστήσει την CT/MR στην μετεπεμβατική απεικόνιση, καθώς διατηρεί αρκετούς από τους περιορισμούς της απλής υπερηχογραφίας, ενώ επίσης δεν προσφέρεται για τον μετεπεμβατικό έλεγχο πολλαπλών, ή εν τω βάθει εντοπιζόμενων ηπατικών βλαβών ωστόσο διαδραματίζει έναν ισχυρό συμπληρωματικό ρόλο.

Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει την YT και MT σαν εργαλεία μετεπεμβατικής απεικόνισης, καταλήγοντας σε ποικίλα αποτελέσματα λόγω των μεγάλων διαφορών στο υλικό και την μεθοδολογία. Μεταξύ της YT και MT, η δεύτερη φαίνεται ότι υπερέχει στην ανάδειξη υπολειμματικής νόσου μετά από επεμβατική θεραπεία. Σε δύο σχετικές μελέτες [46], η διαγνωστική ακρίβεια της MT ήταν αντίστοιχα 96.7% και 96.3% έναντι 54.7% και 82.7% της



πολυτομικής ΥΤ. Σε άλλες μελέτες συσχετίστηκαν τα αποτελέσματα της μετεπεμβατικής ΥΤ και ΜΤ με ιστοπαθολογικά-μετά ηπατεκτομή-ευρήματα. Σε μία από αυτές, η ΜΤ είχε θετική προγνωστική αξία μόνο 54% στη διάγνωση πλήρους νέκρωσης[47], ενώ αλλού[48], η ΜΤ παρουσίασε διαγνωστική ακρίβεια μόνο 55% έναντι 43% της ΥΤ. Αυτές οι χαμηλές επιδόσεις αντανakλούν κυρίως την αδυναμία ανίχνευσης μικροσκοπικών υπολειμμάτων του θεραπευθέντος όγκου ( $\leq 3$ χιλ.), ακόμη και με τη χρήση τελευταίας γενιάς μηχανημάτων και άρτιας τεχνικής. Παρ' όλα αυτά, η CT και η MR παραμένουν οι κυριότερες μέθοδοι της μετεπεμβατικής απεικόνισης, και η απεικονιστική ανταπόκριση έχει μεγάλη κλινική σημασία:

Εκτός του ότι, όπως προαναφέρθηκε, η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων βασίζεται στην μετεπεμβατική απεικονιστική ανταπόκριση, η τελευταία φαίνεται ότι έχει και προγνωστική αξία. Σε μεγάλες σειρές ασθενών με ΗΚΚ που αντιμετωπίστηκαν με χημειοεμβολισμό, διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που είχαν απεικονιστική ανταπόκριση και των υπολοίπων, στην συνολική επιβίωση και στον χρόνο για την πρόοδο της νόσου. Η νέκρωση του υπό θεραπεία όγκου, ακόμη κι αν δεν συνοδεύεται από την πλήρη εκρίζωσή του, μειώνει την τάση του για τοπική επέκταση και για απομακρυσμένη διασπορά, ως εκ τούτου έχει ευνοϊκή επίδραση στην επιβίωση.[49]

Κατά την τελευταία δεκαετία, ορισμένες μελέτες [50-60] έχουν αξιολογήσει την ΥΣΜ στην παρακολούθηση του χημειοεμβολισθέντος ΗΚΚ. Παρά την ποικιλία στον χρησιμοποιηθέντα ενισχυτή ηχογένειας και την εξέταση αναφοράς, διαπιστώθηκε ότι η ΥΣΜ είναι πολύ αποτελεσματική στην ανάδειξη υπολειμματικού νεοπλασματικού ιστού μετά από TACE, παρουσιάζοντας ευαισθησία 87-100% και ειδικότητα 65-100%. Προφανώς όμως οι ασθενείς που εξετάστηκαν ήταν κατάλληλοι για άριστη υπερηχογραφική απεικόνιση, πράγμα που συχνά δεν ισχύει στην κλινική πράξη. Παρατηρήθηκε επίσης ότι στον κλασικό TACE με λιπιοδόλη, η ΥΣΜ υπερέχει της ΥΤ, καθώς η λιπιοδόλη δυσχεραίνει την ανίχνευση ενισχυόμενου υπολειμματικού νεοπλασματικού ιστού στην ΥΤ. Αντίθετα δε δημιουργείται πρόβλημα στην απεικόνιση με ΥΣΜ. Σημειωτέον ότι στις προαναφερθείσες μελέτες [50-60] δεν

έγινε ποσοτική εκτίμηση της προκληθείσης από τον TACE νέκρωσης. Η ΥΣΜ δεν μπορεί να αντικαταστήσει την ΥΤ και την ΜΤ, μπορεί όμως να μειώσει τον απαιτούμενο αριθμό των εξετάσεων αυτών ή να τις συμπληρώσει σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

Παρά τον μικρό αριθμό (16), των συμπεριλαμβανομένων στην παρούσα μελέτη, ασθενών, μπορούν να βγουν χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά την ανταπόκριση των ΗΚΚ στη θεραπεία με TACE και να συσχετισθούν με αντίστοιχες πρόσφατες μελέτες. Έτσι, σύμφωνα με τα απεικονιστικά μετεπεμβατικά αποτελέσματα (ΥΤ,ΜΤ,ΥΣΜ),και με βάση τα κριτήρια mRECIST, 8 ασθενείς παρουσίασαν σταθερή νόσο(50%,SD),5 παρουσίασαν μερική ανταπόκριση(31%,PR),1 παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση(6%,CR),και 2 παρουσίασαν προϊούσα νόσο(13%,PD).Η προκληθείσα –επί των βλαβών νέκρωση ήταν  $42 \pm 37$  %. Αξιοσημείωτα απεικονιστικά ευρήματα στην παρούσα μελέτη αποτελούν η μια περίπτωση εμφάνισης περιοχών ηπατικού εμφράκτου, σε έλεγχο που έγινε με ΜΤ,ΥΣΜ που διενεργήθηκε 1-5 ημέρες μετά τον TACE, καθώς και μία περίπτωση ηπατικού αποστήματος(ΥΤ,ΥΣΜ),η οποία αντιμετωπίστηκε με διαδερμική παροχέτευση υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.

### **3.Βελτιώσεις και τεχνολογικές εξελίξεις**

Γίνονται συνεχώς προσπάθειες βελτιώσεων των τριών κύριων απεικονιστικών μεθόδων(ΥΤ,ΜΤ,ΥΣΜ),καθώς και ανεύρεσης νέων τεχνικών απεικόνισης των ηπατικών όγκων. Με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού και σταθερού πρωτοκόλλου ενδοφλέβιας χορήγησης σκιαγραφικού, μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά ο βαθμός της ενίσχυσης των ηπατικών βλαβών πριν και μετά την επεμβατική θεραπεία και να προσδιοριστούν διάφορες παράμετροι της αιματικής παροχής της βλάβης[61].

Η PET –CT έχει χρησιμοποιηθεί για πρώιμη μετεπεμβατική εκτίμηση ηπατικών όγκων μετά από θερμοκαυτηρίαση, με αξιόλογα αποτελέσματα,

αναφορικά με τη διάκριση υπολειμματικού νεοπλάσματος από τη αντιδραστική υπεραϊμία που οφείλεται στη θεραπεία. Με την PET-CT έχει επίσης αξιολογηθεί το αποτέλεσμα του ραδιοεμβολισμού επί ηπατικών μεταστάσεων και έχει διαπιστωθεί υπεροχή της PET-CT έναντι της ΥΤ ή ΜΤ σε όγκους τους οποίους δεν είναι εύκολο να εφαρμοστούν τα συνήθη κριτήρια ανταπόκρισης[62].

Πρόσφατα εφαρμόζεται μια ειδική τεχνική ΜΤ (τεχνική διάχυσης, MR diffusion) η οποία μελετά τη διάχυση των μορίων του ύδατος εντός των ηπατικών όγκων και τις σχετικές μεταβολές μετά από επεμβατική θεραπεία. Τα αποτελέσματα μπορούν να εκφραστούν ποσοτικά μέσω του συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient, ADC). Παράγοντες που επηρεάζουν τη τιμή του ADC ενός ιστού είναι το περιεχόμενο του σε ύδωρ, η κατανομή του ύδατος, η κυτταροβρίθεια του ιστού και η ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Η νέκρωση του όγκου χαρακτηρίζεται από μείωση της κυτταροβρίθειάς του, αύξηση της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και ελεύθερη κίνηση των μορίων του ύδατος, προκαλώντας υψηλή τιμή του ADC. Αντίθετα, βιώσιμα υπολείμματα του όγκου διατηρούν αρκετή κυτταροβρίθεια και άθικτες κυτταρικές μεμβράνες, με συνοδό περιορισμό της διάχυσης και χαμηλή τιμή του ADC. Οι ακολουθίες διάχυσης μπορούν να ανιχνεύσουν ανταπόκριση των ηπατικών όγκων στην άμεση μετεπεμβατική περίοδο, πολύ νωρίτερα από την συρρίκνωσή τους[63]. Επιπρόσθετο πλεονέκτημα είναι η εύκολη ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων μέσω του ADC. Προς το παρόν πάντως οι ακολουθίες διάχυσης δεν μπορούν να αντικαταστήσουν τη δυναμική μελέτη με γαδολίνιο[64].

Ερευνητικά εφαρμόζεται επίσης η μαγνητική φασματοσκοπία (MR spectroscopy), η οποία μελετά τα επίπεδα διαφόρων μεταβολιτών εντός των ηπατικών όγκων μετά από επεμβατική θεραπεία. Σε ΗΚΚ που έχουν εμβολιστεί διαπιστώθηκε μείωση των επιπέδων της χολίνης του όγκου, ενδεικτική κυτταρικής νέκρωσης [65].

Όσον αφορά την υπερηχογραφία, πρόσφατα έχουν κατασκευαστεί ειδικοί ηχοβολείς τρισδιάστατης σάρωσης, οι οποίοι εκτελούν αυτόματη σάρωση της υπό μελέτης ηπατικής βλάβης και επιπλέον είναι συμβατοί με πρόγραμμα

ΥΣΜ. Έτσι λαμβάνονται υψηλής ποιότητας τρισδιάστατες εικόνες των όγκων, οι οποίες προσφέρονται για ογκομετρική ανάλυση και καθιστούν πιο εύκολη και πιο ακριβή την ποσοτική εκτίμηση του υπολειμματικού νεοπλασματικού ιστού[66,67]. Η ΥΣΜ δοκιμάζεται επίσης σε δυναμικές μελέτες της αιματικής ροής (perfusion imaging) εντός των ΗΚΚ και άλλων όγκων. Για τον σκοπό αυτό εκτιμάται ποσοτικά και καταγράφεται η ένταση της ενίσχυσης της βλάβης σε συνάρτηση με τον χρόνο και με τους κατάλληλους υπολογισμούς μπορούν να προσδιοριστούν διάφορες παράμετροι της αιματικής παροχής του όγκου (maximum intensity of enhancement, mean transit time, time to peak, κλπ) και οι μεταβολές τους μετά από TACE. Μερικές από τις μεταβολές αυτές φαίνεται να έχουν προγνωστική σημασία [68].

Τέλος, πρόσφατα χρησιμοποιείται ένας ενισχυτής ηχογένειας, ο οποίος, σε αντίθεση με τα συνήθη σκιαγραφικά 2ης γενιάς, προσλαμβάνεται από τα κύτταρα Kupffer και μπορεί να ανιχνευθεί εντός αυτών για 10-60 λεπτά μετά την ε.φ χορήγησή του. Το ΗΚΚ, ως στερούμενο κυττάρων Kupffer απεικονίζεται σαν έλλειμμα σκιαγράφησης (defect) σε αυτή την ιδιαίτερα καθυστερημένη φάση. Με την εκ νέου χορήγηση του ίδιου ενισχυτή ηχογένειας αναδεικνύεται η τυπική νεοπλασματική αρτηριακή ενίσχυση (reperfusion) μέσα στο προαναφερθέν σκιαγραφικό έλλειμμα. Η μέθοδος αυτή (defect reperfusion imaging) θεωρείται ότι αυξάνει σημαντικά τις δυνατότητες της ΥΣΜ τόσο στην αρχική ανίχνευση του ΗΚΚ, όσο και στην ανάδειξη υπολειμματικού νεοπλασματικού ιστού μετά από θεραπεία. [69].

#### **4. Επίλογος**

Από την παρούσα εργασία παρέχονται στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του TACE σε ανεγχείρητα ΗΚΚ. Η απεικόνιση, κυρίως με την μορφή της ΥΤ, της ΜΤ αλλά και συμπληρωματικά με την ΥΣΜ καλείται σε κλινικό επίπεδο να αξιολογήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της θεραπείας ( ποσοστό νέκρωσης του ΗΚΚ), και σε ερευνητικό επίπεδο να μελετήσει την ανταπόκριση των

ηπατικών βλαβών, και να τις συγκρίνει με άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες.

Στο πλαίσιο αυτό, σύμφωνα και με τις τρέχουσες υπάρχουσες μελέτες, τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ενδιαφέρον, με πολύ καλή ανταπόκριση των ηπατικών βλαβών-στόχων. Ο TACE έχει αποδειχθεί καλά ανεκτός και ασφαλής για τους ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ.

Ενδεχομένως, μελλοντικά με την εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων να καταστεί εφικτή η πλέον έγκαιρη ,ακριβής και αντικειμενική εκτίμηση της ανταπόκρισης του ΗΚΚ στις νέες θεραπείες ,στοιχείο που είναι απαραίτητο για την ορθή αξιολόγηση αυτών των θεραπειών και για το θεραπευτικό σχεδιασμό.

## **V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Ο TACE αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ ενδιάμεσου ή προχωρημένου σταδίου. Για την ακριβή εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος χρησιμοποιείται κυρίως η ΥΤ, η ΜΤ, και συμπληρωματικά η ΥΣΜ. Παρουσιάζονται και αξιολογούνται τα απεικονιστικά ευρήματα των 3 αυτών μεθόδων ,σε ΗΚΚ που έχουν υποβληθεί σε TACE .

**ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Εξετάστηκαν 16 ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε TACE με DEB(DC BEADS,biocompatibles) .Σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν DC beads διαμέτρου 100-300 και 300-500  $\mu\text{m}$ ,τα οποία είχαν προφορτωθεί με δοξορουβικίνη σε αναλογία 25mg δοξορουβικίνης /ml εναιωρήματος μικροσφαιριδίων. Το εμβολικό υλικό αναμειγνυόταν με μη ιονικό ιωδιούχο σκιαγραφικό σε αναλογία όγκου 1:1. Για την απεικονιστική παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν η υπολογιστική τομογραφία(ΥΤ), η μαγνητική τομογραφία(ΜΤ) και η υπερηχογραφία με σκιαγραφικό μέσο(ΥΣΜ). Κριτήριο για τον χαρακτηρισμό ενός τμήματος του ΗΚΚ ως νεκρωθέντος ήταν η πλήρης απουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης. Η αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST. Υπολογίστηκε το

ποσοστό της νέκρωσης με σύγκριση σε κάθε περίπτωση του ενισχυόμενου τμήματος του όγκου σε σχέση με την συνολική έκταση του βιώσιμου όγκου.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Τα αποτελέσματα βασίστηκαν στις μεταβολές του μεγέθους των ενισχυόμενων βλαβών πριν και μετά τη θεραπεία. Το ποσοστό της νέκρωσης μετά τη θεραπεία έφτασε έως και το 100% στους όγκους με πλήρη ανταπόκριση, ενώ σε άλλους υπήρξε μερική ανταπόκριση, σταθερή ή προϊούσα νόσος. Με βάση τα κριτήρια mRECIST διαπιστώθηκε σταθερή νόσος (SD) σε 8 ασθενείς(50%), μερική ανταπόκριση(PR) σε 5 ασθενείς(31%), πλήρη ανταπόκριση(CR) σε 1 ασθενή(6%), και προϊούσα νόσος(PD) σε 2 ασθενείς(13%). Η προκληθείσα νέκρωση ήταν κατά μέσο όρο  $42 \pm 37$  %.

Χαρακτηριστική ήταν η πλήρης εξάλειψη της αγγείωσης εντός των ΗΚΚ, στις περιπτώσεις με πλήρη ανταπόκριση, ενώ στις περιπτώσεις με μερική ανταπόκριση, παρατηρήθηκαν εστίες με υπολειμματική ενίσχυση. Σε 1 βλάβη παρατηρήθηκε καλοήθης αντιδραστική περιφερική ενίσχυση η οποία αποδόθηκε σε αντιδραστική υπεραιμία. Επίσης 1 βλάβη (σε ασθενή με πλήρη ανταπόκριση) παρουσίασε κυστική μετατροπή με στοιχεία ενδεικτικά αιμορραγικής μετατροπής ή νέκρωσης πλούσια σε πρωτεϊνικό περιεχόμενο. Ενδιαφέροντα συνοδά απεικονιστικά ευρήματα της μελέτης είναι η παρουσία, σε 1 περίπτωση, ηπατικού εμφράκτου και σε 1 περίπτωση ηπατικού αποστήματος. Οι ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους ποικίλες παρενέργειες όπως τα μυοσκελετικά άλγη, η διάρροια, τα επώδυνα δερματικά εξανθήματα παλαμών και πελμάτων, η απώλεια βάρους και το αίσθημα κόπωσης. Έξι από τους ασθενείς της μελέτης κατέληξαν λόγω της υποκείμενης νόσου. Διαπιστώθηκε ικανοποιητική συσχέτιση των ευρημάτων και των τριών απεικονιστικών μεθόδων. Η μελέτη της επιβίωσης των ασθενών με τη μέθοδο Kaplan-Meier έδειξε για τους Non-responders: 11,8 μήνες, ενώ για τους Responders: 18.5 μήνες.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η απεικόνιση, κυρίως με την μορφή της ΥΤ, της ΜΤ αλλά και συμπληρωματικά με την ΥΣΜ καλείται σε κλινικό επίπεδο να αξιολογήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της θεραπείας ( ποσοστό νέκρωσης του ΗΚΚ), και σε ερευνητικό επίπεδο να μελετήσει την ανταπόκριση των ηπατικών βλαβών, και να τις συγκρίνει με άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ο TACE έχει αποδειχθεί καλά ανεκτός και ασφαλής για τους ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ενδιαφέρον, με πολύ καλή ανταπόκριση των ηπατικών βλαβών-στόχων.

## **VI .ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1.Parkin DM,Bray F,Ferlay J,Pisani P. Global cancer statistics,2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108
- 2.Nguyen VT,Law MG,Dore GJ.Hepatitis B-related HCC :epidemiological characteristics and disease burden.J Viral hepat 2009;16;453-463
- 3.Schutte k,Bornschein J,Malfertheiner P.HCC-epidemiological trends and risk factors. Dig Dis 2009;27:80-92
- 4.Colombo M.Natural history of HCC. Ann Hal Chir 2008;79:91-97
5. Llovet JM, Fuster J, Bruix J; Barcelona-Clínic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004; 10:115-120.
6. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. J Hepatol 2006;44:723-731. Bayraktar Y, Balkanci F, Kayhan B, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Ozisik Y, Gurakar A, Van Thiel DH, Firat D.
7. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35:1164–1171
8. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359:1734-1739.
9. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxì A, Cottone M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002; 224:47-54.
10. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolisation improves survival. Hepatology 2003;37:429–442
11. Shin SW. The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. Korean J Radiol. 2009;10:425-34.
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, Pierra 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 210 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. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148:397-401
25. Ueno K, Miyazono N, Inoue H, Nishida H, Kanetsuki I, Nakajo M. Transcatheter arterial chemoembolization therapy using iodized oil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation of three kinds of regimens and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2000; 88:1574-1581
26. Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8:1643-1650.
27. . Chang YS, Adnane J, Trail PA, Levy J, Henderson A, Xue D, Bortolon E, Ichetovkin M, Chen C, McNabola A, Wilkie D, Carter CA, Taylor IC, Lynch M, Wilhelm S. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr;59(5):561-74. Epub 2006 Dec 8.
28. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol*. 2001; 35:421-430.
29. Ebied OM, Federle MP, Carr BI, Pealer KM, Li W, Amesur N, Zajko A. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2003; 97:1042-1050.



30. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, Schindl M, Gruenberger T. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging*. 2007 Oct 1;7 Spec No A:S28-36.
31. Gervais DA, Kalva S, Thabet A. Percutaneous image-guided therapy of intra-abdominal malignancy: imaging evaluation of treatment response. *Abdom Imaging*. 2009 Sep-Oct;34(5):593-609. Review.
32. Moschouris H, Malagari K, Kalokairinou M, et al.(2011) Contrast-enhanced ultrasonography with intraarterial administration of SonoVue for guidance of transarterial chemoembolization: an initial experience. *Med Ultrason*. 13(4):296-301.
33. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214
34. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
35. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montaña X, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007; 46:474-481.
36. Takayasu K, Arai S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M, Takasaki K, Sato M, Yamanaka N, Shimamura Y, Ohto M. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR* 2000; 175:699-704.
37. De Santis M, Torricelli P, Cristani A, Cioni G, Montanari N, Sardini C, Ventura E, Romagnoli R. MRI of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr*. 1993; 17:901-908.
38. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik L, Ryu RK, Mulcahy MF, Baker T, Gates V, Nayar R, Wang E, Miller FH, Sato KT, Omary RA, Abecassis M, Salem R. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Dec;33(6):1143-52. Epub 2009 Dec 5.
39. Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur J Radiol*. 2006; 60:324-30
40. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics*. 1998;18:605-19.
41. De Giorgi U, Aliberti C, Benea G, Conti M, Marangolo M. Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:6171-6176.
42. Yamashita Y, Yoshimatsu S, Sumi M, Harada M, Takahashi M. Dynamic MR imaging of hepatoma treated by transcatheter arterial chemoembolization therapy: assessment of treatment effect. *Acta Radiol* 1993; 34:303–308
43. Ito K, Honjo K, Fujita T, Matsui M, Awaya H, Matsumoto T, Matsunaga N, Nakanishi T. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: MRI and pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:198–203
44. Guan YS, Sun L, Zhou XP, Li X, Zheng XH. Hepatocellular carcinoma treated with interventional procedures: CT and MRI follow-up. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:3543-3548.
45. Moschouris H, Malagari K, Gkoutzios P, et al. (2012) Intermediate and advanced hepatocellular carcinoma treated with the antiangiogenic agent sorafenib. Evaluation with unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography. *Med Ultrason*. 14(2):87-94.

46. Hwang J, Kim SH, Kim YS, Lee MW, Woo JY, Lee WJ, Lim HK Gadoteric acid-enhanced MRI versus multiphase multidetector row computed tomography for evaluating the viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Sep;32(3):629-38.
47. Marin HL, Furth EE, Olthoff K, Shaked A, Soulen MC Histopathologic outcome of neoadjuvant image-guided therapy of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Jun;18(2):169-76.
48. Hunt SJ, Yu W, Weintraub J, Prince MR, Kothary N. Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Jan;20(1):30-8. Epub 2008 Nov 22.
49. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghami V, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Wang E, Baker T, Abecassis M, Benson AB 3rd, Nemcek AA Jr, Omary R, Salem R. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1062-9.
50. Ding H, Kudo M, Onda H, Suetomi Y, Minami Y, Maekawa K. Contrast-enhanced subtraction harmonic sonography for evaluating treatment response in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR* 2001; 176:661-666.
51. Numata K, Tanaka K, Kiba T, Saito S, Isozaki T, Hara K, Morimoto M, Sekihara H, Yonezawa H, Kubota T. Using contrast-enhanced sonography to assess the effectiveness of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *AJR* 2001; 176:1199-1205.
52. Ding H, Kudo M, Onda H, Suetomi Y, Minami Y, Chung H, Kawasaki T, Maekawa K. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma with contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic US: comparison with dynamic CT. *Radiology* 2001; 221:721-30.
53. Youk JH, Lee JM, Kim CS. Therapeutic response evaluation of malignant hepatic masses treated by interventional procedures with contrast-enhanced agent detection imaging. *J Ultrasound Med*. 2003; 22:911-920.
54. Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, Kitano M, Chung H, Maekawa K, Shiozaki H. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: usefulness of coded phase-inversion harmonic sonography. *AJR* 2003; 180:703-708.
55. Morimoto M, Shirato K, Sugimori K, Kokawa A, Tomita N, Saito T, Imada T, Tanaka N, Nozawa A, Numata K, Tanaka K. Contrast-enhanced harmonic gray-scale sonographic-histologic correlation of the therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR* 2003; 181:65-69.
56. Pompili M, Riccardi L, Covino M, Barbaro B, Di Stasi C, Orefice R, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Contrast-enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2005; 25:954-961
57. Yamamoto K, Shiraki K, Nakanishi S, Fuke H, Nakano T, Hashimoto A, Shimizu A, Hamataki T. 1.5 Harmonic Imaging Sonography with microbubble contrast agent improves characterization of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:5607-5613.
58. Kim HJ, Kim TK, Kim PN, Kim AY, Ko EY, Kim KW, Sung KB, Ha HK, Kim HC, Lee MG. Assessment of the therapeutic response of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of contrast-enhanced sonography and 3-phase computed tomography. *J Ultrasound Med*. 2006; 25:477-486.
59. Kono Y, Lucidarme O, Choi SH, Rose SC, Hassanein TI, Alpert E, Mattrey RF. Contrast-enhanced ultrasound as a predictor of treatment efficacy within 2 weeks after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18:57-65.

60. Xia Y, Kudo M, Minami Y, Hatanaka K, Ueshima K, Chung H, Hagiwara S, Inoue T, Ishikawa E, Kitai S, Takahashi S, Tatsumi C, Ueda T, Hayaishi S, Maekawa K. Response evaluation of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas: the usefulness of sonazoid-enhanced harmonic sonography. *Oncology*. 2008; 75:99-105.
61. Ippolito D, Bonaffini PA, Ratti L, Antolini L, Corso R, Fazio F, Sironi S. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: dynamic perfusion-CT in the assessment of residual tumor. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 21;16(47):5993-6000.
62. Dierckx R, Maes A, Peeters M, Van De Wiele C. FDG PET for monitoring response to local and locoregional therapy in HCC and liver metastases. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jun;53(3):336-42.
63. Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschwind JF. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology*. 2009 Feb;250(2):466-73.
64. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Clark TW, Taouli B. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Oct;193(4):1044-52.
65. Chen CY, Li CW, Kuo YT, Jaw TS, Wu DK, Jao JC, Hsu JS, Liu GC. Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants--initial experience. *Radiology*. 2006 May;239(2):448-56. Epub 2006 Mar 28.
66. C. Serra, G. Brandi. The emerging role of 3D and 2D contrast-enhanced ultrasound with quantitative analysis in evaluating the response to new antitumoral treatments. *MedicaMundi* 2007; 51:2-9
67. Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG, et al. (2011) Short-term evaluation of liver tumors after transarterial chemoembolization: limitations and feasibility of contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 36(6):718-28.
68. Lassau N, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol*. 2007; 17:89-98.
69. Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Defect reperfusion imaging, a newly developed novel technology using Sonazoid in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Med Ultrasound* 2008; 16:169-176