

Kemoembolizasyon

Adem UÇAR, İzzet ROZANES

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş ve Genel Bilgiler

Kemoembolizasyon intraarteriyel kemoterapi ile arteriyel embolizasyonun kombinasyonundan oluşmaktadır. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ilk olarak karaciğer tümörlerinin tedavisinde tanımlanmıştır.¹ Onkolojik Girişimsel Radyolojide en sık başvuru olan tedaviye yönelik uygulamadır. Yaklaşık 60 yıl kadar önce karaciğerin çift vasküler beslenmeye sahip olduğu keşfedildi. Karaciğer parankim perfüzyonu %75-80 oranında portal venden sağlanmakta iken tümörlerin beslenmesi %90-95 oranında hepatik arterden olmaktadır.² Bu durum normal karaciğer dokusunda anlamlı hasara yol açmadan tümöre yönelik intraarteriyel tedavilerin gerçekleştirilmesini olanak sağlamıştır. Karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinde kür sağlayabilecek temel tedavi cerrahidir. Ancak tanı sırasında ileri evre hastalık, yetersiz karaciğer rezervi veya eşlik hastalıkların olması nedeniyle hastaların sadece % 10-15 kadarı cerrahi rezeksiyon adayı olabilmektedir. Primer tümörü bulunan rezeksiyon adayı olmayan hastalarda karaciğer nakli diğer bir kür sağlayabilecek yöntemdir. Ancak kısıtlı organ sayısı ve yüksek nüks-metastaz riski nedeniyle sınırlı sayıda hastaya karaciğer nakli yapılabilmektedir. Sistemik kemoterapi ve radyoterapi sonuçları karaciğer tümörlerinde yüz güldürücü değildir. Yaklaşık %25 hastada yanıt izlenmekte ancak sağ kalımda anlamlı artış sağlamamaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin uygulanmadığı hastalarda yapılacak sistemik tedavilerin başarı oranının düşük olması, toksisitesinin yüksek olması karaciğere yönelik lokal tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlar; kimyasal ablasyon (asetik asit, alkol gibi), termal ablasyon (radyofrekans ablasyon, mikrodalga, lazer, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason gibi), TAKE ve transarteriyel radyoembolizasyondur. Burada TAKE'nin tarihçesi, hasta seçimi, teknik ve hasta takibi, komplikasyonlar, kullanılan kemoterapötik ve embolizan maddeler, sonuç tartışılacaktır.

TAKE'nin hepatoselüler karsinom (HCC) tedavisinde kullanımı ilk defa 1974¹ bildirilmiş olmasına rağmen TAKE'nin gerçek anlamda HCC tedavisinde yerini alması 1980'lerin başlarında³ Lipiodolün (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium) ilaç taşıyıcı ve embolizan etkisinin tarif edilmesinden sonra başlamıştır. Lipiodol kemoterapötik ajanlara etkili biçimde bağlanmakta ve ikili embolizasyona neden olmaktadır. Teorik olarak besleyici damarların embolizasyonu tümör dokusunda iskemiye yol açar, iskemi; kemoterapötik ajanı hücre

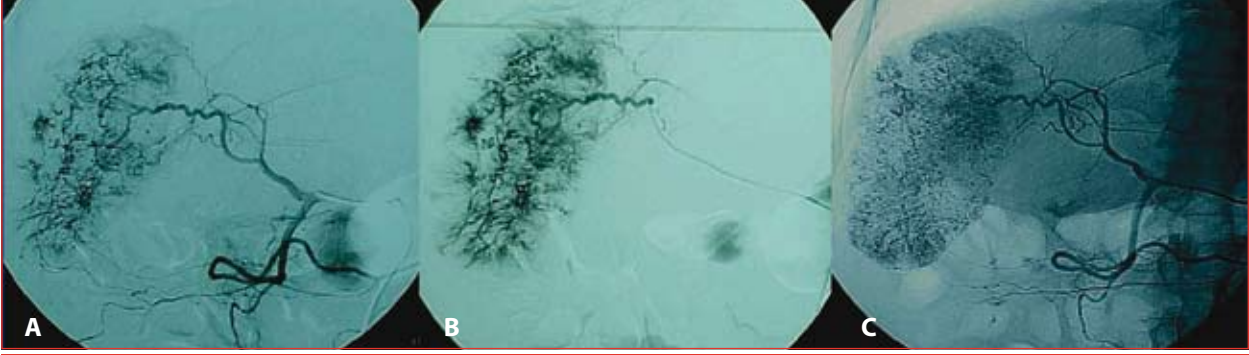
dışına taşıyarak rezistansa neden olabilen transmembran pompayı (glikoprotein-P) enerjisiz bırakmaktadır. Embolizasyon kemoterapi ile kombine edildiğinde tümör nekrozu ile sonuçlanır. Lipiodol kemoterapötik ajanlarla emülsiyon yaparak etkili taşıyıcılık görevi yapmaktadır. Bu emülsiyon tümörü besleyen damara enjekte edilir. Antikanser ilaç lipiodoldan yavaşça ayrıldığı için bu ilaçlar tümör içerisinde uzunca bir süre yüksek konsantrasyonda kalmaya devam ederler.⁴ Böylece tümör hücreleri ile kemoterapötik ajanlar arasındaki temas zamanı artırılmış olur. Tümör dokusu içerisindeki kemoterapötik ilaç konsantrasyonu, çevresindeki karaciğer dokusuna oranla 40 kata kadar ulaşmakta ve birkaç ay süreyle bu konsantrasyon devam etmektedir.⁵

Yeni geliştirilen ilaç yüklenebilir partikül (İYP) olarak adlandırılan bir embolizan (DC Bead, Biocompatibles,UK ve Hepasphere, Biosphere Medical,USA) partikül; içerisinde enjekte edilen kemoterapötik maddeyi belirli bir sürede kendi üzerine yükleyebilmekte, tümör dokusuna gönderildiğinde haftalar içerisinde yavaş bir şekilde bırakabilmektedir. Bu sayede daha düşük sistemik toksisite, tümör dokusunda daha yüksek konsantrasyon ve daha etkili tümör kontrolü sağlanması öngörülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar umut vericidir.

Hasta Seçimi

2002 yılında yapılmış iki adet randomize kontrollü çalışma^{6,7} ve onu takip eden metaanalizin⁸ sağladığı sağlam kanıtlara dayanarak; TAKE cerrahi rezeksiyon adayı olmayan, karaciğer dışı hastalığın bulunmadığı, karaciğer fonksiyonları korunmuş asemptomatik hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. TAKE destek tedavisi ile karşılaştırıldığında ileri HCC'si bulunan seçilmiş hasta (Child-Pugh A, portal invazyonu bulunmayan, karaciğer dışı metastazı bulunmayan) grubunda yaşam süresini uzatabilir.^{6,7} TAKE, ayrıca sağ kalımda iyileştirme veya kür beklentisi olmadan hayat kalitesini sürdürülebilmeyi sağlar.

Geleneksel kontrendikasyonlar; eşlik eden hastalıklar (böbrek ve kalp yetmezliği) ve yetersiz karaciğer fonksiyonlarıdır (serum bilirubin >2 mg/dl, tümör hacminin karaciğer hacmine oranı >%50, klinik olarak masif asit, genel durum bozukluğu (Karnofsky <%70), ana portal ven trombozu veya hepatofugal portal akım, ciddi trombositopeni ve transjuguler intrahepatik portosistemik şanttır. Yukarıda sayılan komplikasyonların birinin veya birkaçının bulunduğu durumlarda sağlam karaciğer

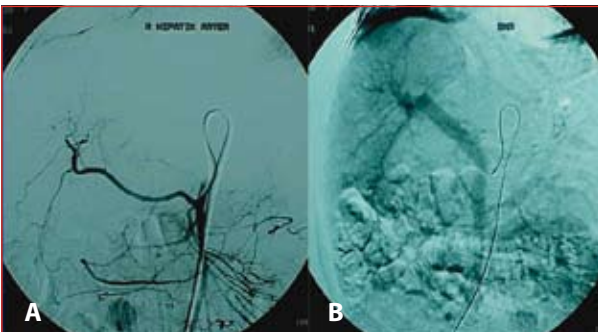


Resim 1: Sağ hepatik arter enjeksiyonunda sağ lobu tama yakın dolduran hipervasküler kitle lezyon (HCC); B. daha selektif incelemede tümör hipervaskülarizasyonu ve boyanması daha net izleniyor; C. emülsiyon verildikten sonra kitlenin lipiodolü belirgin şekilde tuttuğu görülüyor.

parankimini ile tümör dokusunun ayrıldığı seviyeden (mikrokater sadece tümörü besleyen artere kadar ilerletilerek) yapılacak süper selektif olarak TAKE güvenli ve etkili tedavi seçeneği olabilir.⁹⁻¹³ Literatürdeki son yayınlar temel alındığında; yetersiz karaciğer fonksiyonları (Child-Pugh C), dirençli sistemik enfeksiyon ve hepatofugal portal akım cerrahi rezeksiyon uygulanamayan karaciğer hastalarında TAKE'nin kesin kontrendikasyonlardır.

İşlem ve Hasta Takibi

Tüm dünyada kabul görmüş standart bir teknik veya protokol yoktur. Hastanemizde 8 saatlik açlık ile TAKE işlemini yapmaktayız. Anjiyografi suiteine alınan hastaya bilinçli sedasyon, i.v. hidrasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi uygulanır. Her iki kasık bölgesinde cilt dezenfeksiyonu yapılmasının ardından sağ kasığa lokal anestezi uygulanır. Seldinger tekniği ile perkütan olarak sağ ana femoral artere 4F damar kılıfı yerleştirilir. 4F kobra veya 4F Simmons1 (Glidecatheter, Terumo Europe, Leuven, Belgium) diagnostik anjiyografi kateteri yardımıyla çölyak ve süperior mezenterik arter anjiyografileri yapılır. Arteriyel anatomi, varsa varyasyonlar ve tümör(ler)in arteriyel beslenmesi, gastroduodenal, sistik, sağ ve sol gastrik arter orijinleri ortaya konur. Geç faz görüntüleri alınarak portal ven açıklığı belirlenir (Resim 1A, Resim 2A, B). Arteriyel anatomi anlaşıldıktan sonra tümörün hangi lobda olduğuna bağlı olarak kateter selektif olarak sağ veya sol hepatik artere ilerletilir. Bazen 4F glide diagnostik kateter tümörü besleyen dallara kadar



Resim 2: A. SMA enjeksiyonunda sağ hepatik arterin SMA'dan çıktığı görülüyor; B. geç faz SMV ve portal ven açık

ilerletilebilir. Gerektiğinde süperselektif embolizasyon yapmak için koaksial kateter tekniği kullanılır. Diagnostik kateter içerisinden gönderilecek geniş iç çaplı mikrokaterler (Renegade, Boston Scientific, Progreat 2.7, Terumo Europe or Embocath Plus, Biosphere Medical) ile hem kemoterapötik ilaçlar hem de embolizan partiküller gönderilebilir. Kemoterapötikler ve embolizan ajanlar kan akımında staz oluncaya kadar enjekte edilir (Resim 1C). Klasik kemoembolizasyonda 10 cc Lipiodol, 60 mg doksorobisin, 10 mg Mitomisin C'yi emülsiyon haline getirip tümörü besleyen damara enjekte ediyoruz. Verilen karışım sonrası yapılan kontrol anjiyografide tümöral boyanmanın olduğu durumlarda uygun boyutta polivinil alkol partikülleri (PVA) veriyoruz. İlaç yüklenebilir partikül (İYP) ile yapılan TAKE'de tümörün büyüklüğüne göre partikül boyutu ve kemoterapötik ilaç dozu belirleniyor. Kemoterapötik olarak doksurobisin kullanmaktayız. Her bir kutu partikül içerisine 50 mg doksurobisin enjekte ediyoruz. Her bir TAKE seansında en fazla toplam dozun 150 mg olması önerilmektedir. Her bir partikül için üretici firmanın belirlediği süreler beklendikten sonra ilaç yüklenme işlemi gerçekleşmiş olmaktadır. Partiküle yüklenmiş kemoterapötik ilaçlar geniş çaplı mikrokater yoluyla tümörü besleyen arterlerden gönderilir. Genellikle hastaların yarısı bir günde taburcu olabilmektedir. Hastalardan 15-21 gün sonrası için kontrastsız ve kontrastlı üst batın BT'si istenir. Bu BT'lerde tümörün lipiodol tutulum paterni ve tümörün kontrast tutup tutmadığı değerlendirilir. İkinci bir seans gerekirse bu genellikle bir ay sonra yapılır. Rutin takip 1, 3 ve 6. ay ve daha sonra 6 ayda bir dinamik kontrastlı BT veya MR yapılır. İşlem öncesi herhangi bir tümör belirtisinde (AFP veya CA 19.9 gibi) yükselme bulunuyorsa rutin takiplerde bu değerlerin izlenmesi gereklidir.

Komplikasyonlar

TAKE sonrası en sık görülen komplikasyon %10-15 oranında görülen ağrı, bulantı, hasizlik, transaminaz yüksekliği ile seyreden post embolizasyon sendromudur. Çoğunlukla büyük tümörlere uygulanan TAKE sonrası görülür. Tümör nekrozuna bağlı mı yoksa sağlam karaciğer dokusunda gelişen iskemiye bağlı mı geliştiği net olarak ortaya konamamıştır. Genellikle kendi kendini sınırlar ve i.v. hidrasyon, analjezik, antipiretik ve an-

tiyemetik destek tedavisi yeterlidir. Post embolizasyon sendromunda görülen ateş için antibiyotik kullanımına gerek yoktur.

Kullanılan İlaçlar ve Embolizan Maddeler

Haşhaş tohumundan elde edilen iyotlu bir kontrast madde olan Lipiodol işlemin başarısında anahtar rol oynamaktadır. Lipiodol kemoterapötik ajanlarla emülsiyon yaparak etkili taşıyıcılık görevi yapmaktadır. Lipiodol hepatik artere enjekte edildiğinde, tümör damarlarındaki hipervaskülaritenin oluşturduğu sifonaj etkisi ile tümör dokusunda birikmekte, tümör içerisinde Kupffer hücrelerinin bulunmaması nedeniyle Lipiodol selektif olarak tümör dokusunda birkaç haftadan başlayarak bir yıldan uzun bir süreye kadar kalabilmektedir.^{14,15} Bu durum tümör çevresindeki arteriollerde embolik etki ile sonuçlanmaktadır. Normal karaciğerde hepatik artere enjekte edilen Lipiodol arterioportal bağlantıları kullanarak portal venüllerde birikmekte, sinizoidlerden dereceli olarak sistemik dolaşıma salınmaktadır. Veya Kupffer hücrelerinin fagositozu ile yaklaşık bir hafta içerisinde karaciğer dokusundan temizlenmektedir.^{14,16,17} Lipiodol Dokso-robusin, Epirobusin, Aklarobusin, Mitomisin-C, Sisplatin 5-fluorouracil gibi antikanser ilaçlar Lipiodol ile birlikte kullanılır. Antikanser ilaçlarla pompa metodu kullanılarak karıştırılıp emülsiyon oluşturulur. Bu emülsiyon tümörü besleyen damara enjekte edilir.

TAKE'de en sık kullanılan kemoterapötik ajan Dokso-robusin ve Sisplatin'dir. Her bir seansta kullanılan dozlar Dokso-robusin için 10-70 mg, Sisplatin için 10-120 mg'dır.^{18,19} Kolon tümörü metastazlarında 5-Fluorouracil, Kalsiyum Folinat ve Mitomisin-C kullanılmaktadır. 5-Fluorouracil ve Ca Folate kolorektal metastazlı hastalarda tümörü besleyen artere infüzyon şeklinde verilmektedir. Diğer kemoterapötik ajanlar ise lipiodol ile emülsiyon haline getirilir ve ilgili artere enjekte edilir. Böylelikle tümör hücrelerinde yüksek konsantrasyon elde edilebilmektedir; buna karşın kemoterapötik ajanlar karaciğerde metabolize olduğundan sistemik toksisite nispeten az olmaktadır. Kemoterapötik ajan dozunu tespit etmede standardizasyon yoktur. Bazı operatörler vücut yüzeyi alanı, ağırlık, tümör hacmi veya bilirubin seviyesini kullanırken bazıları sabit doz kemoterapötik ajan kullanmaktadır. Şu ana kadar herhangi bir kemoterapötik ilaç veya ilaç kombinasyonunun birbirine üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur.¹⁸

Embolizasyon için PVA partikülleri veya gelfoam kullanılabilir. Gelfoam geçici embolizan ajan olduğu için birkaç hafta içinde rezorbe olarak tümörü besleyen arterlerin daha sonraki seanlarda kullanılabilmesine izin vermektedir.

İYP küre yapısında olup kemoterapötik ajanları yükleyebilme kapasitesine sahiptir. Daha çok HCC tedavisinde kullanılmaktadır. Preklinik ve klinik çalışmalar İYP yapılan TAKE, klasik TAKE ye göre daha düşük sistemik konsantrasyon, daha yüksek tümör konsantrasyonuna ulaşıldığı gösterilmiştir.²⁰⁻²⁵

İnopereabl HCC hastaların median yaşam süresi 4 ile 7 arasında değişir. Maksimum destekleyici bakım ile 10 aya kadar uzatılabilir. KE tümör büyümesini yavaşlatmasının kanıtlanmasına rağmen başlangıçtaki randomize çalışmalarda yaşam süresini uzatma açısından faydalı olduğu gösterilememiştir.^{26,27} 2002 de iki çalışma; karaciğer fonksiyonları korunmuş seçilmiş hastalarda yaşa süresini uzatıcı etkisini göstermiştir.^{6,7} Yedi randomize çalışmanın dahil olduğu bir metaanaliz rezeke edilemeyecek HCC'nin tedavisinde TAKE'nin etkinliğini destekleyecek sonuçlar gösterdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAKE ile 2 yıllık sağ kalımda anlamlı iyileştirme sağlanmaktadır.⁸ TAKE ile median sağ kalım 2 yıldan uzun bir süre olarak gözükmektedir. Ve nadiren bazı hastaları operasyona aday haline getirmektedir. Hepatik metastazların tedavisinde daha az tecrübe mevcuttur. Metastatik karsinoid tedavisinde birkaç çalışma tam biyolojik ve semptomatik cevap oranları %70-73 aralığında değişmektedir.²⁸ Diğer gruplarda örneğin kolorektal metastazlarda TAKE nin etkinliği daha az bilinmektedir.

Son yıllarda yeni kemoembolizasyon yöntemi tanımlanmıştır ilaç yüklenebilen partiküllere dokso-robusin emdirilerek yapılan embolizasyonda kemoterapötik madde yavaş ve kontrollü bir şekilde salınmaktadır. En son yayınlanan çok merkezli prospektif randomize çalışmada belirtildiği şekilde İYP ile yapılan TAKE ile aynı terapötik etki elde edilirken ilaç ile ilişkili yan etki insidansı belirgin azalmaktadır.²⁹

Sonuç

TAKE günümüzde tüm dünyada birçok merkez tarafından rutin olarak yapılmakta olan seçilmiş hasta grubunda sağ kalımı iyileştiren veya hayat kalitesinin idamesini sağlayabilen güvenli ve etkili bir girişimsel radyolojik uygulamadır. Kullanılan kemoterapötik ajanlar, embolik materyaller, embolizasyon tekniği veya tekrar tedavi girişimleri bakımından net bir konsensus yoktur. Homojenite ve tutarlılık bu yöntemin etkinliğini anlamlı şekilde arttıracaktır. Bu tekniğin standardizasyonu gerekmektedir. Büyük prospektif randomize çalışmalar ve metaanalizler gereklidir. TAKE'nin diğer perkütan lokal tedavilerle kombinasyonu, gen ve moleküler tedaviler ile entegrasyonu TAKE gibi lokal tedavilere yeni boyutlar kazandırabilir.

Kaynaklar

1. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM et al: Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver. Tumours (author's transl). Ann Radiol (Paris) 1974;17:593-603
2. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol 1954;30:969-977
3. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer: Cancer 1983;52:2193-2200
4. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H et al: Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 1989;170:783-786
5. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical Pharmacology of hepatic arterial Chemotherapy. Semin Oncol 1983;10:176-182

6. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359: 1734–1739.
7. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171.
8. Camma C, Schepis F, Orlando A et al: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54
9. Chern MC, Chuang VP, Cheng T et al: Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with inferior vena cava and right atrial tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 735–744.
10. Kothary N, Weintraub JL, Susman J et al: Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1517–1527.
11. Tesdal IK, Wikström M, Flechtenmacher C et al: Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma in patients with transjugular portosystemic shunts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 778–784.
12. Kiely JM, Rilling WS, Touzios JG et al: Chemoembolization in patients at high risk: results and complications. *J Vasc Intervent Radiol* 2006; 17: 47–53.
13. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M et al: Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1653–1659.
14. Kan Z, McCuskey PA, Wright KC et al: Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. *Invest Radiol* 1994;29:990-99322.
15. Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology* 1985;154:25-29
16. Kan Z, Sato M, Ivancev K et al. Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic artery embolization: experimental study in several animal species. *Radiology* 1993;186:861-866
17. Okayasu I, Hatakeyama S, Yoshida T et al. Selective and persistent deposition and gradual drainage of iodized oil, Lipiodol in the hepatocellular carcinoma after injection into the feeding hepatic artery. *Am J Clin Pathol* 1988;90:536-544
18. Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25
19. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179-S188
20. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW et al (2007) Doxorubicin eluting beads. 1. Effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med* 18:1691–1699
21. Lewis AL, Taylor RR, Hall B et al (2006) Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolisation. *J Vasc Interv Radiol* 17:1335–1343
22. Hong K, Khwaja A, Liapi E et al (2006) New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 12:2563–2567
23. Varela M, Real MI, Burrell M et al (2007) Chemoembolisation of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 46:474–481
24. Poon RT, Tso WK, Pang RW et al (2007) A phase I/II trial of chemoembolisation for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1100–1108
25. Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV et al (2008) Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. *Cardiovasc Interv Radiol* 31:468–476
26. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27:1578-1583, 1998
27. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 8:117-136, 1997
28. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al: Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 104:1590-1602, 2005
29. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2010) 33:41–52