

Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Girişimsel Radyolojik Yöntemler

Interventional Radiological Methods in Treatment of Hepatocellular Carcinoma

¹Ahmet Küçükapan, ²Suat Keskin, ³Zeynep Keskin, ²Necdet Poyraz

¹Bozüyük Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Bilecik

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D., Konya

³Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Konya

Özet

Hepatosellüler karsinom (HCC) çoğunlukla viral hepatit sonrası oluşan bir durumdur. HCC karaciğer parankiminde geç dönemde siroz gelişiminden displastik nodül gelişimine ve erken evre kanser oluşumuna kadar farklı antitelere neden olabilmektedir. Ancak tümör çapının yaklaşık 2 cm olduğu olgularda ve vasküler invazyonu gelişmeden küratif tedavi mümkün olabilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının yetersiz olması, vasküler invazyon ve metastaz nedeniyle cerrahi tedavinin olası olmadığı hastalarda tümör gelişimini durdurmak amacıyla perkütan radyofrekans ablasyon ve transarteriyel kemoembolizasyon gibi cerrahi olmayan tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler karsinom, vasküler invazyon, transarteriyel kemoembolizasyon

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) generally develops as a consequence of underlying liver disease, most commonly viral hepatitis. The development of HCC follows an orderly progression from cirrhosis to dysplastic nodules to early cancer development, which can be reliably cured if discovered before the development of vascular invasion (typically occurring at a tumor diameter of approximately 2 cm). If resection is not possible because of poor liver function, vascular invasion and metastasis. To prevent tumor progression while waiting, nonsurgical treatments including percutaneous radiofrequency ablation, and transarterial chemoembolization are employed.

Key words: Hepatocellular carcinoma, vascular invasion, transarterial chemoembolization

GİRİŞ

Daha önceki dönemlerde hepatosellüler karsinom (HCC) olguları hastanın semptomatik olduğu ve karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu ilerlemiş evrelerde tanı almakta iken şu anda tarama ve takip programları sayesinde hastalar kansere bağlı semptomlar ortaya çıkmadan, karaciğer rezervi korunmuşken, erken evrelerde tanı alabilmekte (1) ve sağ kalım süresini uzatacak pek çok tedavi seçeneğine sahip olmaktadır (2). Bununla birlikte en iyi sonuçlara ulaşabilmek adına her hasta için en uygun tedavi seçeneği belirlenmeli ve uygulanmalıdır (1). Barcelona clinic liver cancer (BCLC) kriterlerine göre HCC olguları tümör yükü, karaciğer rezervi ve hastanın genel durumuna göre en iyi tedavinin belirlenmesi amacıyla evrelenmektedir. Bu sisteme göre HCC 5 evreye ayrılmaktadır:

- Çok erken-Erken dönem (Evre 0-A); erken evredeki tümör ve asemptomatik hastaları içerir. Bu hastalar cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan tedavi gibi daha radikal tedavilerden fayda görebilir. Bu grupta 5 yıllık sağ kalım oranı %50-75'ler arasındadır (1).
- Ara dönem (Evre B); multifokal HCC odağı bulunan asemptomatik hastaları tanımlar ve bu hastalar transarteriyel tedaviler için en önemli adaylardır.
- İleri dönem (Evre C); semptomatik hastaları ve/veya vasküler invazyon ya da ekstrahepatik invazyon gösteren tümörü olan hastaları içerir ve bu hastalarda sorafenib tedavisinin yaşam süresini arttırdığı

gösterilmiştir.

- Terminal dönem (Evre D); karaciğer yetmezliği bulunan ve ileri derecede kötü prognozu olan hastalara ise sadece palyasyona yönelik destek tedavi önerilmektedir (3).

Tanı anında hastaların yaklaşık %20-30'u cerrahi küratif tedavilere (4), %10-15'lik kısmı ise perkütan küratif ablasyon yöntemlerine uygundur (5). Cerrahi ve perkütan yöntem kriterlerine uymayan popülasyondan metastazı ve vasküler invazyonu olmayan, karaciğer fonksiyonları korunmuş olgularda günümüzde standart tedavi yöntemi transarterial kemoembolizasyondur (5).

Perkütan Ablasyon Yöntemleri

Tümöre kimyasal madde enjeksiyonu esasına dayanır (1). Genellikle perkütan etanol enjeksiyonu (PEI) ve radyofrekans ablasyon (RFA) şeklinde uygulanan perkütan ablasyon tedavisi komorbidite ya da karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı cerrahi rezeksiyon veya transplantasyon yapılamayan erken evre küçük HCC'lerde etkili, küratif bir tedavi yöntemidir. PEI'da etanol ultrasonografi (USG) rehberliğinde perkütan yolla doğrudan tümöre enjekte edilir. RFA'da USG eşliğinde perkütan yolla tümöre yerleştirilen elektrot bir radyofrekans jeneratör ile uyandırılır, bu yolla tümöre ısı iletimi sağlanır ve tümör nekrozu gerçekleşir. Tümör çapının <2 cm HCC olgularında her iki tedavi seçeneği tümörde %90-100 oranında nekroz oluşturmaktadır (6). Ancak >3 cm tümörlerde etanol tüm tümör hacmine kolaylıkla ulaşamadığından ek seanslara

ihtiyaç duyulmaktadır ve nadiren tam nekroz oluşturmaktadır. Her ne kadar PEI küçük tümörlerde RFA ile benzer nekroz oranları içerse de yapılan son çalışmalarda hem küçük hem büyük ebatlı tümörlerde RFA'nın daha etkin olduğu ve daha iyi sağ kalım sonuçları içerdiği gösterilmiştir (7). Dolayısıyla RFA daha az seans gereksinimi, büyük tümörlerde daha başarılı ablasyon oluşturması ve daha iyi tolere edildiği için daha çok tercih edilen yöntemdir (8). Bazı çalışmalarda çok erken evre HCC olgularında RFA ile cerrahi rezeksiyonun benzer etkiye sahip olduğu üstelik RFA'nın daha ucuz ve düşük komplikasyona sahip olduğu belirtilmiştir (9). Subkapsüler lokalizasyonlu ve kötü differansiye tümörlerde yüksek peritoneal hücre ekim riski olduğundan RFA uygulanmamalıdır.

Transarteriyel Tedaviler

Transarteriyel tedavilerin etkinliğinin esası primer olarak karaciğer parankimi ve tümöral dokunun vasküler beslenme farklılıklarına dayanır. HCC yoğun arteriyel beslenen (%90) hipervasküler bir tümördür. Çevre karaciğer parankimine göre 5-7 kat daha fazla arteriyel kanlanması mevcuttur. Normal karaciğer parankim beslenmesi %75 oranında portal ven vasiteleriyle olmaktadır (10). HCC'de transarteriyel tedavinin amacı; hepatic arter vasiteleriyle tümöre selektif anti-kanser etki oluşturarak, tümör nekrozu sağlamak ve beraberinde fonksiyonel karaciğer dokusunu olabildiğince korumaktır (11). Karaciğer tümörlerinin tedavisinde lokal tümör büyümesini ve semptomları kontrol etmek için embolizasyonla ilgili ilk deneyimler 1970'lere dayanmaktadır (12). 1970'lerin sonu ve 80'lerin başında primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde kemoterapötik ajanların intraarteriyel yolla direkt karaciğere infüzyonuyla (13) ilgili çalışmalar sonrası embolizasyon ile kemoterapinin kombine edilmesi fikri gündeme gelmiştir (14). İki geniş kapsamlı çalışmada (15,16) sağ kalım açısından kemoembolizasyonun destek tedavilere olan anlamlı üstünlüğünün gösterilmesinin ardından; kemoembolizasyon rezeke edilemeyen olgularda standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Son dönemde kemoterapötik ilaçların farmokinetiğini arttırmaya yönelik çalışmalarda kemoterapötik ajan yüklenebilen, polivinil kökenli, kontrollü ve yavaş bir şekilde ilaç salınımı yapan mikrosferler (DEB) geliştirildi (17,18). Radyoterapi kökenli bir tedavi olan radyoembolizasyonda özellikle son 10 yıldır primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde palyatif amaçlı kullanılmakta ve seçilmiş hasta gruplarında yayınlarda sağ kalıma katkısının olduğu bildirilmektedir (19).

Transarteriyel Embolizasyon (TAE)

HCC'de embolizasyon terimi floroskopi altında kateter vasiteleriyle intraarteriyel enjekte edilen çeşitli embolizan ajanlarla (polivinil alkol, akril kopolimer, gelatin sponge gibi, mikroküreler) ya da yerleştirilen coil ile vasküler oklüzyon oluşturan endovasküler tekniği tanımlamada kullanılır. Arteriyel embolizasyonu takiben tümörü besleyen arterde kan akımı azalır, hipoksi ve hücre ölümü gelişirken çevre karaciğer parankimi portal ven patent olduğu müddetçe korunur (10). Bu tedavide kemoterapi veya radyoterapi kombine edilmemektedir. Maluccio ve arkadaşları tarafından yapılan cerrahiye uygun olmayan 322 HCC hastasının dâhil edildiği bir çalışmada ortalama sağ kalım 21 ay ve 1-2-3 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %66, %46, %33 bulunmuş ve partiküller ile yapılan TAE'nin rezeksiyona uygun olmayan HCC'lerde etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir (20). Her ne kadar tümörü besleyen arterin oklüzyonu sonucu tümör nekrozu sağlansa da son çalışmalarda tümör iskemisi bazı büyüme faktörlerini aktive ederek hücre ölümüne karşı direnç geliştirmekte, kompensatuar angiogeneze ve tümör büyümesine yol açabilmektedir (21). Bruix ve arkadaşlarının yaptığı 80 hastayı kapsayan randomize kontrollü çalışmada TAE'nin tümörün büyümesini yavaşlattığı ancak sağ kalıma katkısının olmadığı bildirilmiştir (22).

2. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)

HCC tedavisinde eksternal radyoterapi seçeneği tümörün çevresindeki sirotik karaciğer dokusunun düşük radyasyon toleransından dolayı uygulanamamaktadır. Hastalarda 35 Gy üzeri radyasyon dozlarında tedaviyi takiben haftalar sonrası anikterik asit, hepatomegali ve karaciğer enzim yüksekliği ile karakterize bir klinik sendrom gelişmektedir (23). Bu kısıtlılıklar ve tümörosidal etki için daha yüksek radyasyon gereksinimi olması nedeniyle yapılan çalışmalarda Yttrium-90 (Y90) ile radyoembolizasyon tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Y90 adında, mikron ebatlarda, radyoizotop yüklü embolik mikrosferlerle yapılan, radyoembolizasyon olarak da adlandırılan internal radyoterapi multipl, rezeke edilemeyen HCC olgularında, portal ven trombozu varlığında kullanılabilen yeni bir transarteriyel tedavi yöntemidir. Bu yöntemde işaretli radyoaktif partiküller TAKE'deki girişime benzer şekilde hepatic arter yoluyla enjekte edilir ve prekapiller düzeyde tutunan radyoaktif partiküller buradan tümöre ölümcül internal radyasyon saçarlar. Bu metot sayesinde radyasyonun normal karaciğer parankimi ile etkileşimi azalırken tümörde eksternal radyoterapiye göre daha yüksek dozda antitümöral etkinlik sağlanır (24). Radyoembolizasyon brakioterapi onkoloji konsorsiyum bildirisinde rezeke edilemeyen primer hepatic kanserlerde, yaşam beklentisi 3 ay üzerinde olan vakalara radyoembolizasyon yapılabileceği bildirilmiştir (25). Y90 inoperatif HCC olgularında, cerrahi ve rezeksiyon öncesi neoadjuvan olarakda kullanılabilir.

Radyoembolizasyon tedavisinde infüzyon yapılan partiküllerle total arteriyel oklüzyon tedavinin hedeflerinden değildir. Böylece komşu karaciğer parankim kan akımı engellenmemekte ve postembolizasyon semptomları azalmaktadır (26), buna bağlı olarak portal ven trombozu varlığında etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilen bildirilmiştir (27). Yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksiya, ateş, abdominal distansiyon ve kaşeksi radyoembolizasyonun sık yan etkilerindedir. Y90 radyoembolizasyonun en sık komplikasyonları sistemik lenfosit miktarında anlamlı düşüş (%75), grade 3-4 bilirubin toksisitesi (%20), barsak/gastrik ülserler (%4), biliyer/safra kesesi hasarı (<%1,5), ve radyasyon pnömonitisidir (<%1) (28). Ülserasyon gibi ciddi komplikasyonlar radyoaktif mikrosferlerin hedef dışı organlara, gastrointestinal trakta dağılmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum vasküler yapıların dikkatli bir şekilde haritalanması, hepatic arter dallarından çıkan aberrant damarların önceden tespiti ile önlenir (29).

Transkateter Y90 radyoembolizasyonu invaziv bir girişim olup özellikle sistemik kemoterapi alan hastalarda vasküler zedelenme riski fazladır. Çünkü bu hasta grubunda kemoterapik ajanlar damar duvarının zayıflamasına ve travmaya hassas olmasına neden olmaktadır (30). Bu girişim akciğer şant fonksiyonunun (LSF) %13'ün üstünde olduğu durumlarda akciğer pnömonitisine neden olmaktadır (31). LSF akciğere uygulanan dozu hesaplamada kullanılır ve multiple tedaviler sonucunda kümülatif doz 50 GY'yi geçtiğinde radyoembolizasyon kontraendikedir. Radyoembolizasyonun pek çok faz II çalışmada ilk olumlu sonuçları alınmışsa da anlamlı sağ kalım etkinliğinin bildirildiği iyi tasarlanmış randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (29).

Transarteriyel Kemoinfüzyon (TAKİ)

Transarteriyel kemoinfüzyon, hepatic artere kateter veya port yerleştirilerek belli sürelerde intraarteriyel kemoterapötik infüzyonu şeklinde yapılmaktadır. Amaç lokal olarak tümör içi maksimum ilaç konsantrasyonunu sağlamak, iskemi-nekroz ve sistemik toksisite bulgularını en aza indirmektir (32). Embolizasyon oluşturulmadığı için portal ven trombozunda kontraendike değildir. TAKİ özellikle ABD'de belli merkezlerde yoğun olarak uygulanmış, ancak bugün diğer transarteriyel

Tablo . Cerrahiye uygun olmayan HCC'lerde kTAKE sonuçları, literatür bilgileri

Çalışma	Hasta Sayısı	Child-Pugh ever	Tam yanıt ve kısmi yanıt	Sağkalım
Lo ve ark.	80(40 TAKE)	OKUDA I (n = 19) II (n = 21)	%39 (WHO)	2 yıllık %31
Llovet ve ark.	112 (40 TAKE)	A (n = 31) B (n = 9)	%35 (WHO)	2 yıllık %63
Camma ve ark.	2446 (2268 TAKE)	A (%59)	% 38.7 (WHO)	-
Llovet ve ark.	1443 (545 TAKE)	A (%82)	% 38.7 (WHO)	2 yıllık %41
Yuen ve ark.	96 (80 TAKE)	A (n = 64) B (n = 16)	%28a	2 yıllık %,78.8 ortalama 31.2 ay
Takayasu ve ark.	8542	A(%51)/B(%39)/C (%10)	-	2 yıl %63, ortalama 34 ay
Brown ve ark.	209	A (n = 132) B(n = 65) C (n = 4)	-	Ortalama 12.6 ay
Liapi ve ark.	347	A(%66) B(%31) C(%3)	%32 (RECIST)	Ortalama 20.25 ay

TY tam yanıt, KY kısmi yanıt, WHO World Health Organization, AFP alfa-feto protein, aAnjiyogramda tümör boyutu

yöntemlerin sonuçlarının yüz güldürücü ve düşük komplikasyonlu olmaları nedeniyle terk edilmeye başlamıştır. Kim ve ark. tarafından yapılan portal ven oklüzyonu olan HCC'lerde TAKE ve TAKI'nin etkinliğini kıyaslayan retrospektif bir çalışmada morbidite oranları benzer bulunsa da ortalama sağ kalım açısından TAKE TAKI'ye göre üstün bulunmuştur (28).

Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

Konvansiyonel TAKE (kTAKE): TAKE; tümörü besleyen hepatik arter dalına yoğun kemoterapötik ajan infüzyonu ve ilgili artere embolizasyon işlemi uygulanmasıdır. Embolizasyon yapılmasının iki önemli katkısı vardır. Bunlardan biri tümöre uygulanan ilacın yıkanmasını önlemek diğeri iskemik nekroz sağlamaktır. Nekroz sonrası tümördeki transmembran pompalar inaktive olmakta ve kemoterapötik ajanların tümör hücrelerince daha yüksek oranda absorpsiyonu gerçekleşmektedir (33). Kemoembolizasyon sayesinde ilacın daha yüksek lokal konsantrasyonu ve minimal sistemik etkisi planlanmıştır. Bu teknikte dünyada kabul edilmiş standart bir protokol mevcut olmayıp değişik bölgelerde hasta özelliklerinde ki farklılıklara bağlı olarak değişik kemoterapötik ajanlar, değişik dozlarda, değişik embolizasyon partiküllerle kombine edilmektedir (34). Yamada ve ark. 1974'de kemoterapötik ilaç ve takiben gelfoam infüzyonu şeklinde ilk TAKE uygulamasını gerçekleştirdi (35). Takip eden yıllarda lipiodolun intraarteriyel enjeksiyon sonrası HCC ve hepatik metastaz hücrelerce selektif olarak alındığı ve hücre içinde kaldığının gözlemlenmesiyle; lipiodol, hazırlanan kemoterapötik kokteylerin önemli bir parçası olmaya başladı (36). Lipiodolün tümörü besleyen arterden infüzyonunu takiben hipervasküler tümör hücrelerince selektif alınır ve yüksek intratümöral konsantrasyona ulaşır. Lipiodol tümör hücre duvarına yapışır aktif olarak tümör hücresine transport olur ve lizis meydana getirir (37). Komşu parankimde bulunan Kupffer hücreleri yağ fagosite edip uzaklaştırma özelliğine sahipken HCC hücreleri Kupffer hücresi içermediğinden yağ uzaklaştıramamaktadır ve hipervasküler hepatik tümörle karaciğer parankim arasındaki hemodinamik farklılığa bağlı olarak lipiodol tümörde haftalarca, aylarca kalmaktadır (38). Lipiodol visköz ve suda çözünmeyen yapısı nedeniyle iyi bir embolik ajandır (39). Lipiodol'un radyoopak olması kateter enjeksiyonu esnasında floroskopik olarak görüntülenmesini de

sağlar, bu sayede hedef dışı arteriyel embolizasyonunda önüne geçilir. Lipiodol kemoterapötik ajanlar içerisinde transport görevi de görmekte ve kemoterapötik ajanlar lipiodol karışımından yavaşça salınmaktadır (40). Konvansiyonel TAKE tedavisinin temeli doksorubisin, mitomisin C ve veya sisplatin gibi kemoterapötik ajanların visköz bir emülsiyon (lipiodol) içerisinde intraarteriyel infüzyonunu takiben tümörü besleyen damarın jelatin sponge benzeri embolik ajanlarla tıkanması esasına dayanır. Bunun sonucunda iskemi ve beraberinde güçlü sitotoksik etki oluşur (41).

2002'ye kadar TAKE tedavisinin dayanak noktası etkili tümör cevabının izlendiği faz II çalışmalarıdır (36). 2002'de cerrahi yapılamayan, karaciğer fonksiyonları iyi korunmuş hastaların dâhil edildiği seçilmiş hasta grubuyla yapılan iki geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmada TAKE'nin en iyi destek tedavilere göre sağ kalımda istatistiksel üstünlüğünün gösterilmesiyle TAKE rezeke edilemeyen, karaciğer fonksiyonları korunmuş HCC olgularında standart tedavi olarak kabul edildi (15,16). Bunların haricinde de günümüze dek TAKE'nin etkinliğini teyit eden pek çok vaka serisi yayınlandı (Tablo). Pek çok randomize kontrollü ve kohort çalışmaya dayalı olarak oluşturulmuş BCLC kriterlerine göre TAKE; vasküler invazyonu ve ekstrahepatik yayılımı olmayan, karaciğer rezervi korunmuş, asemptomatik multinodüler, rezeke edilemeyen HCC olgularında standart tedavi olarak kabul görmüştür. Ayrıca TAKE tümör lokalizasyonuna bağlı olarak ablasyonun güvenli bir biçimde uygulanmadığı erken evre HCC vakalarında alternatif yöntemdir. TAKE karaciğer transplantasyonu öncesi tümör boyutunda ve evresinde gerileme amacıyla ön tedavi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (42). TAKE; ablasyon ve sistemik tedavi modaliteleri ile de kombine edilmekte ve olumlu sonuçlar alınmaktadır (43,44).

İlaç yüklü mikrosferlerle yapılan TAKE (DEB-TAKE): Konvansiyonel TAKE metodunda kullanılan lipiodol lipid türevidir, kemoterapötik ajanlar ise suda çözünür özelliklere sahiptir. Dolayısıyla bu ikisinin emülsiyonu stabil olmamakta ve kemoterapötik ajanların sistemik dolaşıma hızlı bir şekilde salınımı söz konusu olmaktadır. Bu da kemoterapötik ajanın tümör içi konsantrasyonunda azalmaya ve sistemik yan etkilerde artışa neden olmaktadır (45). Uygulanan ajanlara bağlı saç dökülmesi, kardiyak toksisite, bulantı

ve ishal gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (46,47). İdeal TAKE yönteminde kemoterapotik ilacın tümörde daha uzun süre, daha yüksek konsantrasyonda kalması, tümörü besleyen damarın oklüzyonu ile birlikte daha az sistemik ilaç seviyesi sağlanması gerekmektedir. Uygulanan kemoterapotik ajanın farmakokinetik etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar sonucunda son dönemde polivinil alkol makromerlerinden, kemoterapotik ajana (en sık doksorubisin) iyonik olarak bağlanan, kontrollü ve yavaş biçimde intraarteriyel ilaç salınımı yapan mikrosferler (DEB) geliştirildi. Bu mikrosferlerin yavaş ve kontrollü ilaç salınımı özelliği sayesinde konvansiyonel TAKE'ye nazaran kemoterapotik ajanlarda daha düşük pik plazma seviyeleri ve dolayısıyla sistemik dolaşıma nazaran daha yüksek oranda ve daha uzun süreli tümöral kemoterapotik ajan konsantrasyonu elde edilebileceği, bunda tümör cevabını artırırken sistemik yan etkilerin azaltılabileceği düşüncesi oluştu. Tavşan modeliyle yapılan ilk çalışmalarda bu yöntem ile 60 ile 100 gün arasına kadar doksorubisin salınımı olduğu gösterilmiş ve işlemden 72 saat sonra tümör içi doksorubisin dozu konvansiyonel TAKE'ye nazaran 4 kat yüksek bulunmuştur (48). İlaç yüklü mikrosferlerle kullanılan toplam doksorubisin dozu konvansiyonel TAKE'deki lipiodol-doksorubisin protokolünde kullanılan ile benzerdir, embolizasyon sonrası pik sistemik doksorubisin seviyesi de doksorubisin-lipiodol embolizasyonunun %5'i kadardır. DEB sayesinde konvansiyonel yöntem nazaran sistemik dolaşıma ulaşan kemoterapotik ajan miktarında ve ilaca bağlı yan etkide anlamlı azalma ve dolayısıyla antitümöral etkinlikte belirgin artış elde edildi (17).

Bu yöntemde tümörü besleyen damardan intraarteriyel olarak kemoterapi ve embolizasyon işlemi eş zamanlı olarak yapılmaktadır (49). Bilinen ve insanlarda kullanılan en yaygın DEB örneği doksorubisin ya da irinotekan ile yüklenebilen DC Bead'dir. İlaç yüklü mikrosferlere bir başka örnekte havyan modelleriyle yapılan ilk deneyimlerde karaciğer tümörlerinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiş olan kopolimer mikrosferdir. (50). Quadrasphere, Hepasphere (Biosphere Medical) olarak da adlandırılan bu superabsorbent polimerler (SAP) hidrofilik (absorbent), rezorbe olmayan, akrilik kopolimer mikrosferlerdir. Hepatik arter embolizasyonu için üretilmişlerdir ve kuru ağırlıklarınının 64 katı kadar sıvı absorbe edebilirler. 50-200 µm arasında değişen partiküllerin boyutları genişleyince 200-800 µm'yi bulmaktadır. Doksorubisin veya sisplatin ile yüklenip TAKE'de kullanılabilirler. İn vivo ve in vitro ilk çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (51). DC Bead (Biocompatibles, UK) malign hipervasküler tümörlerin tedavisinde kullanılabilen, doksorubisin yüklenebilen (37,5 mg/ml) ilk polivinil alkol (PVA) mikrosferleridir. Bu mikrosferler ayrıca metastatik kolorektal karsinomlu hastaların paliyatif tedavisine yönelik irinotekan ile de yüklenebilirler. Kullanılan mikrosfer boyutu 100'den 900 µm'ye kadar değişmektedir. DC Bead mikrosferler zıt yüklü ilaçlarla iyon değişim mekanizması ile aktif olarak bağlanır. DC Bead'lerin doksorubisin bağlama oranı ise DC Bead boyutu ve ilaç konsantrasyonu ile ilişkilidir. Daha büyük ebatla (700–900 µm) DC bead'ler maksimum doz ilaç ile yüklenince ortalama boyutta yaklaşık %35 azalma gösterirken, daha küçük olanları (100–300 µm) daha az farklılık göstermektedirler. Büyük DC Bead'ler (700–900 µm) küçük olanlara (100–300- µm) göre daha yavaş ilaç salınımı yaparlar (52). DC Bead ml başına maksimum 45 mg doksorubisin ile yüklenebilse de 37,5 mg doksorubicin yüklenmesi tercih edilmektedir. Konvansiyonel TAKE uygulamasını sınırlayan ciddi karaciğer toksisitesi ve kemoteropiye bağlı yan etkiler DC Bead ile yapılan ön çalışmalarda daha düşük oranda bulunmuştur. Ancak bu modelin konvansiyonel TAKE'ye göre daha güvenli daha etkili olduğunu gösterecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endikasyonlar: TAKE'de uygun hasta grubunu seçmek sağ kalıma

katkı açısından kritik öneme sahiptir. Transarteriyel kemoembolizasyonun endikasyonları oldukça tartışmalıdır ve birçok yazar farklı tedavi yaklaşımları önermektedir. Bu konuda BCLC grubu evreleme ve tedavi strateji için bir kılavuz protokol önermiştir. BCLC rehberine göre TAKE ara evre ve asemptomatik HCC hastalarında tercih edilen yöntemdir. Konvansiyonel TAKE rezeke edilemeyen HCC olgularında paliyatif amaçlı, karaciğer rezeksiyonunda ek tedavi ve karaciğer transplantasyonunda ön tedavi olarak ya da RFA öncesi veya sonrası kombine tedavinin parçası olarak uygulanmaktadır. TAKE ayrıca rezeke edilemeyen kolanjiyokarsinomda, hepatik metastazlarda, nöroendokrin tümörlerde, karaciğere meme ve kolorektal kaynaklı metastazlarda da kullanılmaktadır (53). Elbette cerrahiye uygun olmayan her hasta bu prosedürden fayda görmemektedir. Hasta seçiminde önemli bir kriter hastanın yeterli karaciğer fonksiyonlarına sahip olmasıdır. İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda tedaviye sekonder karaciğer yetmezliği müdahalenin etkinliğini sınırlamaktadır. Tedaviye en iyi cevap vasküler invazyonu ve metastazı olmayan, asemptomatik lezyonu olan, karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda görülmektedir (54). Konvansiyonel TAKE için geçerli olan endikasyon kriterleri DEB TAKE içinde kabul edilmektedir. Bazı hastaların ise kendine özel klinik durumu olabileceği ve önerilen protokol dışında bir yol izlenebileceği belirtilmiştir.

TAKE'de relatif kontraendikasyonlar: TAKE'nin kesin kontraendikasyonları;

- Rezeke edilebilir tümör,
- Dirençli sistemik enfeksiyon varlığı,
- Düzeltilen kanama bozukluğu,
- Düzeltilen ilaç sensitivitesi,
- Lökopeni,
- Kalp veya böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2,0 mg/dl),
- Hepatik ensefalopati,
- ECOG performans durumunun 2'nin üzerinde olması

TAKE'de relatif kontraendikasyonlar;

- Serum bilirubin >3 mg/dl
- Laktat dehidrojenaz >425 U/l
- Karaciğerin >50%'sini geçen tümör
- Ekstrahepatik metastaz varlığı
- Kötü performans durumu
- Kardiyak veya renal yetmezlikler
- Asit
- Geçirilmiş varis kanaması
- Trombositopeni
- Dirençli arteriovenöz fistül
- Cerrahi portakaval anastomoz
- Ciddi portal ven trombozu'dur

Portal ven invazyonu olan hastalarda TAKE sonrası yüksek oranda karaciğer dekompanzasyon riski olduğundan işlem yapılmasının sakıncalı olduğu belirtilmişse de (55) yüksek selektif yaklaşımın güvenli olabileceği ve kemoteropötik dozunun ayarlanmasının karaciğer zararını minimuma indirebileceği bildirilmiştir (56,57).

Teknik: Yeterli açlık süresini takiben hasta anjiyografi ünitesine alınır. Antibiyotik profilaksisi yapılabilir. Kasık bölgesinde standart steril şartlar sağlandıktan sonra lokal anesteziyi takiben femoral artere Seldinger tekniği ile perkütan yolla 5F konvansiyonel anjiyografi kateteri yerleştirilir. Embolizasyon öncesi anjiyografi kateteri yardımıyla çölyak ve süperior mezenterik arter anjiyografileri yapılır. Arteriyel anatomi, varsa varyasyonlar ve tümörün arteriyel beslenmesi, gastroduodenal, sistik, sağ ve sol gastrik arter orijinleri değerlendirilir. İlk visseral vasküler değerlendirmeyi takiben kateter tümör lokalizasyonuna doğru sağ ya da sol hepatik arter lümeninden selektif olarak ilerletilir. Tümörü besleyen

arter görüntülenir. Gerektiğinde süperselektif embolizasyon yapmak için koaksiyel kateter tekniği ile mikrokaterler kullanılarak kateterizasyon yapılır. Bu mikrokaterler ile hem kemoterapötik ilaçlar hem de embolizan partiküller gönderilebilir. Kemoterapötikler ve embolizan ajanlar kan akımında staz oluşuncaya kadar enjekte edilir (58). Konvansiyonel kemoembolizasyonda sıklıkla Lipiodol; Adriamycin, Mitomycin C veya Cisplatin gibi kemoterapötik ajanlarla karıştırılarak kullanılmaktadır. Oluşturulan arteriyel blokajın yetersiz olduğu durumlarda Child-pugh evre A olan hastalarda jelatin sponge partikülleri (Gelfoam) ya da uygun boyutta polivinil alkol partikülleri (PVA) embolizasyon amaçlı uygulanmaktadır. Lipiodol karışımı ile yapılan kemoembolizasyon etkinliği takip radyografilerde ve BT'de lipiodolun yoğunlaşması ile ve tümör boyutunda küçülme ile değerlendirilir. Gerekli durumlarda işlem 3-4 ay ara ile tekrar edilebilir.

DC Bead ile yapılan kemoembolizasyon tekniğinde de başlangıç tanısal anjiyografik basamaklar konvansiyonel TAKE yöntemiyle aynıdır. DC Bead ile yapılan TAKE de tümörün büyüklüğüne göre kullanılacak mikrosfer boyutu ve kemoterapötik ilaç dozu belirlenir. Seçilecek mikrosfer boyutunu belirlemede herhangi bir konsensus mevcut değildir. Doksorubisinin büyük mikrosferlerden küçüklere nazaran daha yavaş salındığı esasına bağlı olarak ilk çalışmalarda büyük ebatlı mikrosferler (500-700 µm) kullanılmıştır (52). Pek çok araştırmacı işleme küçük ebatlı mikrosferle başlanıp (100-300 veya 300-500 µm) takiben büyük ebatlı olanların (500-700 µm) kullanılmasını önermektedir (59). Bazı araştırmacılarda lezyon boyutuna, besleyici arterin genişliğine ve tümör vaskülarizasyonuna bakarak kullanacağı mikrosfer boyutuna karar vermektedir. Bazı enstitülerde ise mikrosferin tümör içinde en distal yerleşimini ve tümör yatağında en geniş dağılımını sağlamak için en küçük ebatlı olanları (100-300 µm) tercih etmektedirler (60). Kemoterapötik ajan olarak doksurobisin kullanılmaktadır. Her bir kutu partikül içerisine 50 mg doksurobisin konulmaktadır (2 ml DC Bead, 75 mg doksurobisin ile yüklenmekte). Her bir TAKE seansında toplam dozun en fazla 150 mg olması önerilmektedir. Yükleme işlemi DC Bead'in boyutuna bağlı olarak 60-90 dakika beklenmektedir. DC Bead radyopak olmadığı için tetkik esnasında akım yönünü ve hedef dışı reflüyü saptamak için mevcut karışıma kontrast madde ilave edilir. İşlem esnasında partikülle yüklenmiş kemoterapötik ilaçlar geniş çaplı mikrokater yoluyla tümörü besleyen artere gönderilir. Enjeksiyonda önerilen oran dakikada 1 cc DC Bead -kontrast karışımıdır (62).

150 mg maksimum doksurobisin dozuna ulaşınca ya da tümörü besleyen arterde akım ileri derece yavaşladığında işlem sonlandırılır. DC Bead kullanılarak yapılan işlem esnasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta her zaman ileri yönde akım olduğundan emin olunmasıdır. Hedef dışı embolizasyonlara bağlı ciddi yan etkilere (gastroduodenal ülser, pankreatit, kolesistit) yol açabilen reflü akımdan kaçınılmalıdır. İşlem esnasında kullanılan kateter ya da mikrokater ilaç infüzyonu esnasında daha iyi kontrol sağlamak için olabildiğince tümöre yakın yerleştirilmelidir. Takiplerde rezidü, rekürren tümör saptanırsa tekrar tedaviye ihtiyaç duyulabileceğinden, geniş santral besleyici arterin tamamen oklude edilmesinden kaçınılmalı, mümkün olduğunca selektif yaklaşımla intratümöral arterler tıkanmalıdır (61). İşlem sonrası hastalar komplikasyonların erken tanı ve tedavisi adına takibe alınır. Ek şikâyet gelişmediği takdirde ertesi gün taburcu edilir.

Komplikasyonlar: Bulantı, kusma, ağrı, ateş şeklinde ortaya çıkan postembolizasyon sendromu (PES) hastaların %90'ında görülür ve 3 gün kadar sürebilir. PES'in doku iskemisine ve kemoembolizasyona inflamatuvar yanıtı bağlı geliştiği düşünülmektedir (63). Major komplikasyon gelişme riski % 4-7 ve işlemi takiben 30 gün içerisinde

mortalite riski %1'dir. TAKE sonrası gelişen en sık ciddi yan etki hastaların yaklaşık %2'sinde görülen karaciğer absesi, karaciğer enfarkti ve kolesistitir. İntrahepatik abse sıklıkla (%30-80) oddi sfinkter disfonksiyonu ya da sfinkterektomi hikâyesi olan veya biliyo-enterik cerrahi hikâyesi olan hastalarda gelişmektedir (63). Vasküler anatomideki varyasyonlar komplikasyon riskini arttırmaktadır. Hedef dışı embolizasyon (gastroduodenal, sol-sağ gastrik arterler vb.) nadir görülmekle birlikte ciddi komplikasyonlardır. Geçici karın ağrısı, ülseler, gastrointestinal kanama veya iskemik mukozal nekroz şeklinde karşımıza çıkabilir. Diğer muhtemel komplikasyonlar arasında karaciğer yetmezliği, ana safra kanalı striktürü, serebral veya pulmoner lipiodol embolizmi ve ölüm sayılabilir (64). TAKE'de işlem sonrası karaciğer enzimlerinde geçici yükselme olabilir.

Takip: HCC hastalarında TAKE tedavisinin hedefi sağkalım süresini arttırmak olsa da değişik tedavi metodlarının etkinliğini değerlendirmede lokal tümör yanıtı da kullanılmaktadır. Transkateter tedavilerde tedavinin etkinliği yıllardır WHO ve RECIST kriterlerine göre tümör boyutunun radyolojik olarak ölçümü şeklinde yapılmaktadır. BT'de 2000 yılına kadar, tümör redüksiyonunun hesaplandığı iki boyutlu anatomik ölçümleri kullanan Dünya Sağlık Örgütü kriteri (World Health WHO) standarttı. Ancak 2000 yılında, tek en uzun tümör çapının ölçümüne dayalı, RECIST olarak da bilinen yeni ilkeler benimsendi. Ancak bu kriterlerde kitle içi canlı tümör dokusu ve nekroz varlığı dikkate alınmamaktadır (65). Çoğu tümörde etkin tedaviye rağmen tümör boyutunda özellikle erken dönemde anlamlı farklılık olmayabileceğinden, bu dönemde boyut tedaviye yanıtı değerlendirmede anlamlı bir ölçek olmayabilir (66). Barcelona 2000 Avrupa Kanseri Çalışma Topluluğu (Barcelona-2000 European Association for the Study of the Liver; EASL); lokal bölgesel tedaviler sonrası oluşan nekroz alanının tümör boyutlarında gerilemeyle paralellik göstermeyebileceğini tümör cevabını değerlendirmede MRG veya dinamik BT ile elde olunan görüntülerde 'kontrastlanmayan alan' olarak tanımlanan nekrotik, tümör yükündeki azalmanın da dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır. Tümör cevap değerlendirilmede kriterin tüm kitle boyutu değil canlı tümör dokusu olması gerektiği vurgulandı (67).

Yaygın tümör nekrozuna erken dönemde tümör boyutunda küçülmenin eşlik etmeyebileceği gerçeğine bağlı olarak EASL kriterleri de tümör cevabı değerlendirmede kullanılmalıdır. Tümör boyut değişiklikleri ve kontrastlanan alan arasında özellikle erken dönem görüntülerde korelasyon yoktur. Ancak bu korelasyon 6. ay gibi daha ileri aylarda görülmektedir. Dolayısıyla antitümöral etkinin erken dönemde (1.ay) kontrastlanmadaki azalma (EASL) ve 6.ayda ise boyutta azalmayla ilgili kriterle (RECIST/WHO) değerlendirilmesi daha uygun olacaktır (60,68). Tedavi sonrası tümörde progresyon izlenirse 2'den 6 aya varan aralıklarla TAKE tekrarlanabilir (69). Tedavinin etkinliği genellikle radyolojik olarak değerlendirilmektedir. İdeal takip aralığı bilinmemekle birlikte genellikle 1, 3 ve 6. ay ve daha sonra 6 ayda bir dinamik kontrastlı BT veya MR yapılmaktadır.

Sonuç olarak, HCC tedavisinde çok farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Ancak erken dönemde tanı alan, karaciğer rezervi korunmuş, vasküler invazyonu ve uzak metastazı olmayan hastalarda TAKE standart tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bruix J, Sherma M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1-35.
2. Forner A RM, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: the BCLC Update and Future Prospects Semin Liver Dis 2010;30:61-74.

3. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-7.
4. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of the hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:424-32.
5. Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2011;36:677-83.
6. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448-58.
7. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-9.
8. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:848-57.
9. Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg* 2009;249:20-5.
10. Davis CR. Interventional radiological treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control* 2010;17:87-99.
11. Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview. *Radiology* 2011;259:641-57.
12. Tadavarthy SM, Knight L, Ovitt TW, Snyder C, Amplatz K. Therapeutic transcatheterarterial embolization. *Radiology* 1974;112:13-6.
13. Patt YZ, Mavligit GM, Chuang VP, et al. Percutaneous hepatic arterial infusion (HAI) of mitomycin C and fl oxuridine (FUDR): an effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in the liver. *Cancer* 1980;46:261-5.
14. Patt YZ, Chuang VP, Wallace S, Benjamin RS, Fuqua R, Mavligit GM. Hepatic arterial chemotherapy and occlusion for palliation of primary hepatocellular and unknown primary neoplasms in the liver. *Cancer* 1983;51:1359-63.
15. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
16. 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;360:1734-9.
17. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-81.
18. Constantin M, Fundueanu G, Bortolotti F, Cortesi R, Ascenzi P, Menegatti E. Preparation and characterisation of poly(vinyl alcohol)/cyclodextrin microspheres as matrix for inclusion and separation of drugs. *Int J Pharm* 2004;285:87-96.
19. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. III. Comprehensive literature review and future direction. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1571-93.
20. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:862-9.
21. Kim KW, Bae SK, Lee OH, Bae MH, Lee MJ, Park BC. Insulin-like growth factor II induced by hypoxia may contribute to angiogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:348-51.
22. 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* 1998;27:1578-83.
23. Lencioni R, Crocetti L, De Simone P, Filippini F. Loco-regional interventional treatment of hepatocellular carcinoma: techniques, outcomes, and future prospects. *Transpl Int* 2010;23:698-703.
24. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): Assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:522-9.
25. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: A consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:13-23.
26. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (Thera Sphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1627-39.
27. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
28. Kim JH, Yoon HK, Kim SY, et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1291-8.
29. Ali SM. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma using TheraSphere®. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:215-7.
30. Murthy R, Eng C, Krishnan S, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolotherapy in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab or bevacizumab. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:1588-91.
31. Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:919-24.
32. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984;2:498-504.
33. Kruskal JB, Hlatky L, Hahnfeldt P, Teramoto K, Stokes KR, Clouse ME. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:741-7.
34. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Cardiovascular and Inervent Radiol, Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies 2007;30:6-25.
35. 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.
36. Terayama N, Matsui O, Gabata T, et al. Accumulation of iodized oil within the nonneoplastic liver adjacent to hepatocellular carcinoma via the drainage routes of the tumor after transcatheter arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24:383-7.
37. Chou FI, Fang KC, Chung C, et al. Lipiodol uptake and retention by human hepatoma cells. *Nucl Med Biol* 1995;22:379-86.
38. Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, et al. Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. *Invest Radiol* 1994;29:990-3.
39. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 1990;66:1897-903.
40. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989;170:783-6.
41. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762-73.
42. Alba E, Valls C, Dominguez J, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1341-8.
43. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:955-61.
44. Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to Standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-94.
45. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics* 2008;28:101-17.
46. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009;373:614-6.
47. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Panel of experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular

- carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
48. Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:2563-67.
 49. Liapi E, Geschwind JF. Intra arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1234-46.
 50. Lee KH, Liapi EA, Cornell C, et al. Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:576-82.
 51. de Luis E, Bilbao J, de Cie'rcoles J et al In vivo evaluation of a new embolic spherical particle (hepasphere) in a kidney animal model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:367-76.
 52. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:335-42.
 53. Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res* 2006;26:3793-5.
 54. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:37-49.
 55. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. Prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:1747-52.
 56. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1653-9.
 57. Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:219-26.
 58. Uçar A, Rozane İ. Kemoembolizasyon. *Klinik Gelişim* 2010;2:63-7.
 59. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdom Imaging* 2008;33:512-9.
 60. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J* 2009;15:526-32.
 61. Huppert P. Current concept in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma *Abdominal Imaging* 2011;36:677-83.
 62. Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:321-6.
 63. Kim W, Clark TW, Baum RA, et al. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:965-8.
 64. Yoo KM, Yoo BG, Kim KS, et al. Cerebral lipiodol embolism during transcatheter arterial chemoembolization. *Neurology* 2004;63:181-3.
 65. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment *Cancer* 1981;47:207-14.
 66. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616-23.
 67. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
 68. Riaz A, Memon K, Miller FH, et al. Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J Hepatol* 2011;54:695-704.
 69. Tezuka M, Hayashi K, Okada Y, et al. Therapeutic results of computed-tomography guided transcatheter arterial chemoembolization for local recurrence of hepatocellular carcinoma after initial transcatheter arterial chemoembolization: the results of 85 recurrent tumors in 35 patients. *Dig Dis Sci* 2009;54:661-9.