



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**TRANSARTERYEL RADYOEMBOLİZASYON YAPILAN
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM HASTALARINDA
BİLİYER KOMPLİKASYONLAR**

**Dr. Hande ARSLAN TEPE
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Oğuz ÜSKÜDAR**

ADANA 2021



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**TRANSARTERYEL RADYOEMBOLİZASYON YAPILAN
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM HASTALARINDA
BİLİYER KOMPLİKASYONLAR**

**Dr. Hande ARSLAN TEPE
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Oğuz ÜSKÜDAR**

ADANA 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmamda değerli fikirleri ile bana yol gösteren saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Oğuz ÜSKÜDAR'a,

4 yıl boyunca ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Gece gündüz birlikte çalıştığımız, uzmanlığa giden her aşamayı birlikte tecrübe ettiğimiz başta Bilge TEKİN ALA ve Mustafa YILMAZ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan değerli ailem; annem Melek ARSLAN, babam Nurhan ARSLAN ve kardeşlerim Nihan ARSLAN NAMLI ile Beyza ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim sürecince beni her zaman anlayışla karşılayan, her daim yanımda olan sevgili eşim Ömer TEPE'ye ve benimle beraber tez yazan henüz doğmamış oğluma en içten teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi.....	3
2.1.1. Coğrafi Varyasyon.....	3
2.1.2. Cinsiyet ve Irk.....	3
2.1.3. Yaş	3
2.2. Hepatosellüler Kanseri İçin Risk Faktörleri	4
2.3. Hepatosellüler Kanseri’de Tanı	4
2.3.1. Yüksek Riskli Hastalar	5
2.3.1.1. Çapı 1 cm’den Küçük Lezyonlar	5
2.3.1.2. Çapı 1 cm’den Büyük Lezyonlar	6
2.3.2. Viral Olmayan Kronik Karaciğer Hastalığı Olan ve Sirozu Olmayan Hastalar	7
2.3.3. Kronik Karaciğer Hastalığı Olmayan Hastalar	7
2.4. Hepatosellüler Karsinomada Tedavi Seçenekleri ^{27,28}	8
2.5. Transarteriyel Radyoembolizasyon	10
2.5.1. Giriş	10
2.5.2. Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Hasta Seçimi	11
2.5.2.1. Anjiyografi.....	11
2.5.2.2. Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi (HAPS)	13
2.5.3. Görüntüleme	14
2.5.4. Tedavi ve Yan Etkiler	14
2.5.5. Tedavi sonrası görüntüleme ve Sonuç	18

2.6. TAKE ve TARE Karşılaştırılması	19
2.7. Doğal Seyir ve Prognoz	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Tasarımı	22
3.2. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Çalışma Hastalarının Özellikleri ile İlgili Bulgular	25
4.2. Sağkalım Analizleri	27
4.3. Verilerin Zamana Bağlı Değişimi.....	30
4.4. Safra Yolu Komplikasyonuna Göre İstatistik Dağılımları ve Karşılaştırmalar ...	31
4.5. Mortaliteye Göre İstatistik Dağılımlar ve Karşılaştırmalar	35
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Y-90 radyoembolizasyon sonrası komplikasyonların özet şeması	17
Tablo 2. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı	26
Tablo 3. Sağkalım analizleri.....	28
Tablo 4. Verilerin zamana bağlı değişimi	31
Tablo 5. Safra yolu komplikasyonuna göre demografik ve klinik verilerin dağılımı	32
Tablo 6. Safra yolu komplikasyonuna göre demografik verilerin incelenmesi	32
Tablo 7. Safra yolu komplikasyonuna göre laboratuvar verilerinin incelenmesi	34
Tablo 8. Safra yolu komplikasyonuna göre enzimler arasındaki farkın incelenmesi	35
Tablo 9. Mortalite durumuna göre demografik ve klinik verilerin dağılımı	35
Tablo 10. Laboratuvar ölçümlerinin mortaliteye göre dağılımı	36
Tablo 11. Mortalitenin demografik veriler ile değerlendirilmesi	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. HSK için tanı algoritması	8
Şekil 2. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme ve tedavi algoritması.....	9
Şekil 3. BCLC Evresine göre tedavi önerileri.....	9
Şekil 4. Çölyak truncus ve dalları.....	12
Şekil 5. Tedavi sonrası safra kesesi duvarında duvar bozukluğunun kontrastlı BT’de gösterimi	17
Şekil 6. Tedavi sonrası perikolesistik sıvı.....	17
Şekil 7. Tedavi sonrası safra yollarında genişleme.....	17
Şekil 8. Radyoembolizasyon (sol) ve kemoembolizasyon (sağ)	20
Şekil 9. Etiyolojiye göre sağkalım analizi.....	29
Şekil 10. CHILD skoruna göre sağkalım analizi (aylara göre)	29
Şekil 11. Safra yolu komplikasyonu olup olmadığına göre sağkalım analizi (aylara göre)	30

KISALTMALAR LİSTESİ

AFP	: Alfafetoprotein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BCLC	: Barselona Klinik Kanser Evreleme Sistemi (Barcelona Clinical Cancer Staging System)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DM	: Diyabetes Mellitus
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)
FDG-PET	: F-18 Florodeoksiglukoz -Pozitron Emisyon Tomografi
HAPS	: Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
INR	: Uluslararası Normalleştirme Oranı (International Normalized Ratio)
KC	: Karaciğer
LI-RADS	: Liver Imaging-Reporting and Data System
MAA	: Makro Agregat Albumin
MELD	: Son dönem karaciğer hastalığı için model (Model for End Stage Liver Disease)
MR	: Manyetik Rezonans
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PS	: Performans Statüsü
REILD	: Radyoembolizasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı (Radioembolization Induced Liver Disease)

- RECIST** : Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)
- RFA** : Radyofrekans Ablasyon
- SBRT** : Sterotaktik Vücut Radyoterapisi (Stereotactic Body Radiation Therapy)
- SIRT** : Selective Internal Radiation Therapy
- SPECT** : Tek Foton Işınımı Yapan Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography)
- TARE** : Transarteriyel Radyoembolizasyon



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada TARE uygulanan HSK hastalarında gelişen biliyer komplikasyonları ve onların hangi parametreler ile ilişkili olduğunu incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2016-2020 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde TARE uygulanan 99 HSK hastası ve tekrarlayan işlemlere bağlı toplam 135 işlem incelendi. Hastaların demografik verileri, etyoloji, boyut, lokalizasyon, PVT gibi tümör özellikleri, medikal tedavileri, işlem öncesi ve sonrası (15. gün ve 3. ay) labarotuvan verileri (AST, ALT, total ve direkt bilirubin, GGT, albumin, INR, AFP), yanıt değerlendirme ve komplikasyon açısından MR görüntülemeleri, sağkalımları, işlemde uygulanan Y90 dozları, komplikasyonların tanımlanan parametrelerle ilişkisi retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın yaş ortalaması 65, % 90,9'ı erkek, %9'u kadın cinsiyette idi. %55,6'sında etyoloji HBV, %20,2'sinde etyoloji HCV idi. 5 yıllık sağkalım oranı % 20,9 olarak saptandı. Hastaların TARE sonrası yanıt değerlendirilme için çekilen MR bulgularına göre % 41,4'inde parsiyel yanıt, %20,2'sinde safra yolu komplikasyonu izlendi. Hastalarımızda gözlenen biliyer komplikasyonlar safra yollarında genişleme ve kolesistit bulguları idi. NASH olan hastalarda komplikasyon oranı daha düşük, HBV tanısı olanların ise daha yüksek saptandı. İşlem sonrası labarotuvan verilerine bakıldığında total ve direkt bilirubin ve GGT değerlerinde artış, albümin değerinde azalış izlendi. Karaciğer enzimleri 15. Günde belirgin yüksek olup 3. ayda, 15. güne göre anlamlı değişiklik göstermedi. Bilyer komplikasyon olanlarda paradoksal olarak hastaların GGT düzeyi daha düşük saptandı.

Sonuç: TARE uygulanan HSK karsinom hastalarında safra yolu komplikasyonu gelişebilmektedir. İşlem sonrasında GGT, total ve direkt bilirubin değerlerinde artış izlendi fakat bu artış safra yolu komplikasyonundan ziyade REILD ile ilişkilendirildi. Bu konu ile ilgili daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Hepatosellüler karsinom, radyoembolizasyon, safra yolu, biliyer, komplikasyon

ABSTRACT

Objectives: In this study, we aimed to examine the biliary complications that developed in HCC (Hepatocellular Carcinoma) patients who underwent TARE (Transarterial Radioembolization) and the parameters with which these complications were associated.

Material and Methods: 99 HCC patients who underwent TARE at Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital between 2016 and 2020 and a total of 135 procedures needed due to repetitive procedures in the same period were examined. Demographic data of the patients, etiology, size, localization, tumor characteristics such as PVT, medical treatments, laboratory data (AST, ALT, total and direct bilirubin, GGT, albumin, INR, AFP) before and after the procedure (15th day and 3rd month), response evaluation and complications, MR imaging, survival, Y90 doses applied in the procedure, and the relationship between complications and defined parameters were retrospectively analyzed.

Results: The mean age of 99 patients included in the study was 65 and of the participants, 90.9% were male and 9% were female. Etiology was HBV in 55.6% and HCV in 20.2%. The 5-year survival rate was found to be 20.9%. The findings from the MRI taken for the evaluation of response after TARE show that of participants, partial response was observed in 41.4% and biliary complications were observed in 20.2%. Biliary complications observed in our patients were signs of expansion in the biliary tract and cholecystitis. Complication rates were lower in patients with NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis), and higher in those diagnosed with HBV (Hepatitis B). Considering the laboratory data obtained after the procedure, an increase in total and direct bilirubin and GGT (Gamma Glutamyl Transferase) values, and a decrease in albumin values were observed. Liver enzymes were significantly higher on the 15th day and did not show a significant difference in the 3rd month compared to the 15th day. GGT levels were paradoxically found to be lower in patients with biliary complications,

Conclusion: Biliary tract complications may develop in patients with HCC carcinoma who underwent TARE. An increase in GGT, total, and direct bilirubin values was observed after the procedure, but this increase was associated with REILD (Radioembolization-induced liver disease) rather than a biliary complication. More prospective studies with large number of patients are needed to understand the reasons and outcomes of patients with biliary complications.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, radioembolization, complication, biliary tract, cholecystitis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK), hepatositlerden köken alan karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörüdür. Primer karaciğer kanserlerinin %85-90'ını oluşturur. Özellikle altta yatan kronik karaciğer hastalığı ve siroz varlığında ortaya çıkma olasılıkları daha yüksektir.¹ Sirotik olmayan karaciğerde de HSK gelişebildiği bilinmektedir (örn; hepatik adenom, HBV).²

Hepatosellüler karsinom gelişimindeki en önemli olay karaciğerdeki rejenerasyondur. Etken ne olursa olsun karaciğerde ilk önce inflamasyon görülür. İnflamasyondan sonra sırasıyla nekrozis, fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrosiz ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir. Rejenerasyon nodüllerinden sırayla displastik nodül, erken HSK ve mutlak HSK gelişir.^{3,4}

HSK insidansı son yıllarda giderek artmaktadır.⁵ Uygun tedavi seçimi açısından erken tanı ve evrelendirme gerekmektedir. Tedavi seçimi hastaya göre belirlenmekte olup, rezeksiyon şansı bulunmayan hastalarda, orta/ileri evre HCC'nin optimal yönetimi için transarteriyel radyoembolizasyonun (TARE) etkili bir terapötik seçenek olabileceğini göstermiştir.⁶ Radyoaktif kaynakların tümörün içine veya yakınına yerleştirildiği bir radyoterapi şekli olan brakiterapinin intraarteriyel formu olarak yorumlanabilir. TARE, her ne kadar direkt tümöre yönelik lokal tedavi imkanı sunan toksisitesi düşük bir lokorejyonel tedavi yöntemi olsa da daha önce tespit edilmemiş kollateral damarlar vasıtasıyla radyoaktif mikrokürelerin hedef dışı alanlara gitmesi sonucu işlem sonrası komplikasyonlar gelişebilir.⁷ Bazı durumlarda normal karaciğer parankiminin radyasyona maruz kalması karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına veya karaciğer yetmezliğinin klinik bulgularının gözlenmesine neden olabilecek 'radyoembolizasyona bağlı karaciğer hastalığı' [(Radioembolization induced liver disease: (REILD)] olarak adlandırılan hücresel hasara yol açabilir. HSK tedavisinde kullanılan bir başka lokorejyonel yöntem olan transarteriyel kemoembolizasyonun (TAKE'nin), TARE'den daha toksik bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir.^{8,9} TARE sonrasında, TAKE kadar olmasa da bazı biliyer komplikasyonlar bildirilmiştir.¹⁰ Yapılan birçok çalışma TARE yapılan tüm hastaları (primer ve metastatik karaciğer maligniteleri) ele alacak şekildedir. İzole olarak HSK tanısı olup TARE uygulanan hastaların incelendiği bu çalışmada; işlem sonrası meydana gelen biliyer

komplkasyonları ve sıklığını saptamak, bunların hangi faktörlerle ilişkili olabileceğini incelemek, laboratuvar verileri ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek, komplkasyonların öngörülebilirliğini araştırmak, komplkasyon gelişebileceği öngörülebilirse, risk faktörleri olan hastalar için işlemden kaçınılmasının düşünülmesini ve koruyucu önlemlerin uygulanıp uygulanamayacağını tartışmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi

Karaciğer ve intrahepatik safra yolları kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı kanserdir.^{11,12} Buna ek olarak, birincil karaciğer kanseri dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Beş yıllık sağkalım oranı yüzde 18 ile karaciğer kanseri, pankreas kanserinden sonra en ölümcül ikinci tümördür.¹³

2.1.1. Coğrafi Varyasyon

Dünya çapında HSK görülme sıklığı coğrafi konuma göre değişir. HSK vakalarının yüzde 72'sinin Asya'da, yüzde 10'unun Avrupa'da, yüzde 8'inin Afrika'da, yüzde 5'in Kuzey Amerika'da ve yüzde 5'inin Latin Amerika'da meydana geldiği tahmin edilmektedir.¹⁴ HSK prevalansındaki farklılıklar muhtemelen hepatit virüslerine ve çevresel patojenlere maruziyetteki bölgesel farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

2.1.2. Cinsiyet ve Irk

HSK erkeklerde kadınlara göre daha sık bildirilmiştir ve erkek/kadın oranı yaklaşık 3:1'dir.¹⁵ Tam olarak anlaşılmasa da, cinsiyet dağılımındaki farklılıkların hepatit taşıyıcı durumlarındaki varyasyonlardan, çevresel toksinlere maruziyetten ve/veya interlökin-6'nın inhibisyonu aracılığıyla östrojenin potansiyel olarak koruyucu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁶

2.1.3. Yaş

HSK'da küresel yaş dağılımı bölgesel, insidans oranları, cinsiyet ve muhtemelen etyolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Nerdeyse tüm bölgelerde kadınlardaki yaş piki erkeklerden 5 yaş daha fazladır. Düşük riskli populasyonlarda (ABD, Kanada ve İngiltere gibi) 75 yaş ve üzeri gibi daha ileri yaşlarda görülürken, benzer patern yüksek riskli birçok Asya popülasyonlarında da görülür (Hong Kong ve Sanghay gibi). Buna karşılık, yüksek riskli Afrika popülasyonlarında (Gambia, Mali) erkeklerde 60-65'li yaşlarda pik yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüşe geçer. Bu yaş gruplarındaki değişiklik sıklıkla popülasyondaki dominant olan hepatit virüsünün

varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yasına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bilhassa, hepatit C virüsü (HCV) taşıyıcıları yetişkinen bu virüsü alırken, hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşılır.¹⁷

2.2. Hepatosellüler Kanser İçin Risk Faktörleri

HSK gelişimi için birden fazla risk faktörü tanımlanmıştır ve bunların çoğundaki ortak özellik, karaciğer parankiminde sirozla sonuçlanan hasardır.¹⁸ HBV veya HCV ile kronik enfeksiyon, bu vakaların çoğunun temelini oluşturur. Dünya çapında, vakaların yüzde 50'den fazlası kronik HBV'ye ve vakaların yüzde 20'si kronik HCV enfeksiyonuna atfedilmiştir.¹⁹ Bununla birlikte, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar siroz olmasa bile HSK için risk altındadır.²⁰

Herhangi bir etiyojiye bağlı sirozu olan hastalar, HSK geliştirme riski altındadır. Uzun süreli takip çalışmalarına dayalı olarak, sirozlu hastaların üçte birine kadarının yaşamları boyunca HSK geliştireceği, yıllık insidans oranı yüzde 1 ila 8 olacağı tahmin edilmiştir.^{21,22} Artan kanıtlar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve özellikle non-alkolik steatohepatit (NASH) ile ilişkili sirozun, HSK'nın gelişimine katkıda bulunduğunu ve Batı ülkelerinde HSK için giderek daha yaygın bir risk faktörünü temsil ettiğini göstermektedir.^{23,24}

Hepatosellüler kanser için risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:¹⁸

- 1) Viral hepatit: HBV, HCV, hepatit D virüsü (HDV)
- 2) Çevresel toksinler: Aflatoksin B1, aşırı demir yükü, kirlenmiş içme suyu (mavi- yeşil alg toksini)²⁵
- 3) Yaşam tarzı faktörleri: Alkol, tütün
- 4) Metabolik faktörler: NASH, diyabetes mellitus (DM), obezite
- 5) Genetik yatkınlık: Hemokromatoz, alfa1 antitripsin eksikliği, akut intermitten porfiria
- 6) Diğer faktörler: Porphyria cutanea tarda vb.

2.3. Hepatosellüler Kanser'de Tanı

Tarihsel olarak, HSK, semptomların olmaması ve birçok birinci basamak hekiminin yüksek riskli hastalar için sürveyans sağlama konusundaki isteksizliği

nedeniyle, sıklıkla seyrinde geç teşhis edilmiştir.²⁶ HSK gelişimi açısından risk faktörü olan hastalar bir tarama ve gözetim programına dahil edilmelidirler. Risk altındaki hastaların görüntüleme ile gözetimi, HSK'nın daha erken bir aşamada saptanmasıyla sonuçlanır ve bu da sonuçlar üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir.^{27,28}

HSK'nın teşhisi zor olabilir ve genellikle bir veya daha fazla görüntüleme yönteminin kullanılmasını gerektirir. İdeal olarak, tüm tedavi seçeneklerinin sunulabilmesi için tümörler ≤ 2 cm boyutlarında olduklarında tespit edilmelidir. Birçok hasta için HSK tanısı tek başına görüntüleme ile konulabilse de, siroz veya diğer kronik karaciğer hastalığı öyküsü olmayan veya görüntülemelerde şüpheli ancak spesifik olmayan bulguları olan hastalarda biyopsi gerekebilir.²⁷

HSK teşhisi, hastanın mevcut olduğu riske, tümör boyutuna, sirotik olup olmadığına, kronik karaciğer gelişip gelişmediğine göre değerlendirilmektedir.

2.3.1. Yüksek Riskli Hastalar

- Siroz (aşağıda belirtilen gruplar hariç)
- Kronik HBV enfeksiyonu
- HSK için bir abdominal ultrasonda tespit edilen lezyon
- Önceden HSK teşhisi

Risk altındaki hastaların çoğunda HSK sürveyansı için, bir dizi fikir birliği kılavuzuna^{27,29} uygun olarak altı aylık aralıklarla abdominal ultrason önerilmektedir.

Sürveyans için tek başına serum alfa-fetoprotein (AFP) ölçümü önerilmez. AFP ve abdominal ultrasonun kombine kullanımı, tek başına ultrasona kıyasla saptama oranlarını artırdığından, yanlış pozitif oranları artırsa da, sürveyans için ultrasona AFP eklenebilir.³¹

Sürveyans ultrasonuyla saptanan bir lezyonu olan HSK riski taşıyan hastalar için, sonraki inceleme lezyonun boyutuna bağlıdır.^{21,29}

2.3.1.1. Çapı 1 cm'den Küçük Lezyonlar

Çapı 1 cm'de küçük lezyonlar ileri görüntüleme veya biyopsi ile kesin olarak teşhis edilemeyecek kadar küçük lezyonlardır. Benign olmaları muhtemeldir. İki yıla kadar kısa aralıklarla (örneğin her üç ila altı ayda bir) izlem gerektirir. Lezyon kaybolursa veya 1 cm'den küçük kalırsa, hasta altı aylık aralıklarla rutin gözetime

dönebilir. Lezyon 1 cm'den fazla büyürse veya yeni bir ≥ 1 cm lezyon gelişirse veya AFP seviyesi yükselirse, lezyon karakterizasyonu için dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) ile görüntüleme gerektirir. Eğer varsa, kontrastlı ultrason, lezyonun kötü huylu olduğu kanıtlanırsa, karaciğerdeki tümör yükünü evrelemek için kontrastlı bir BT veya MR gerekeceği uyarısı ile BT veya MR yerine kullanılabilir.³⁰

2.3.1.2. Çapı 1 cm'den Büyük Lezyonlar

Çapı 1 cm'den büyük lezyonlar dinamik kontrastlı BT veya MR ile elde edilen lezyon, HSK için tipik görüntüleme kriterlerini karşılıyorsa, [Liver Imaging-Reporting and Data System: (LI-RADS)-5 ise] histolojik doğrulama için biyopsi gerekli değildir. Bununla birlikte, bir malignite için tanı şüpheli ancak kesin değilse (yani lezyon LI-RADS M veya 4 ise) lezyondan bir biyopsi endike olabilir. Biyopsi kararı, hasta tercihleri, komorbiditeler ve diğer ilgili faktörler dikkate alınarak multidisipliner tartışma bağlamında alınmalıdır. Biyopsi genellikle LR-1, LR-2, LR-3 lezyonları için önerilmez.²⁸

LI-RADS sınıflaması³⁰

- LR-NC: Kategorize edilmemiş: Yetersiz
- LR-1: Kesinlikle benign
- LR-2: Muhtemelen benign
- LR-3: Orta riskli
- LR-4: Muhtemelen HSK
- LR-5: Kesinlikle HSK
- LR-M: Muhtemelen ya da kesinlikle malign, ancak kesinlikle HSK değil

LI-RADS aşağıdaki hastalara uygulanmamalıdır: (Bu hastalarda, değişmiş hepatik kan akışı, benzeyen ve bazen HSK'dan görüntüleme ile ayırt edilemeyen benign hipervasküler nodüllerin oluşumuyla sonuçlanır.)

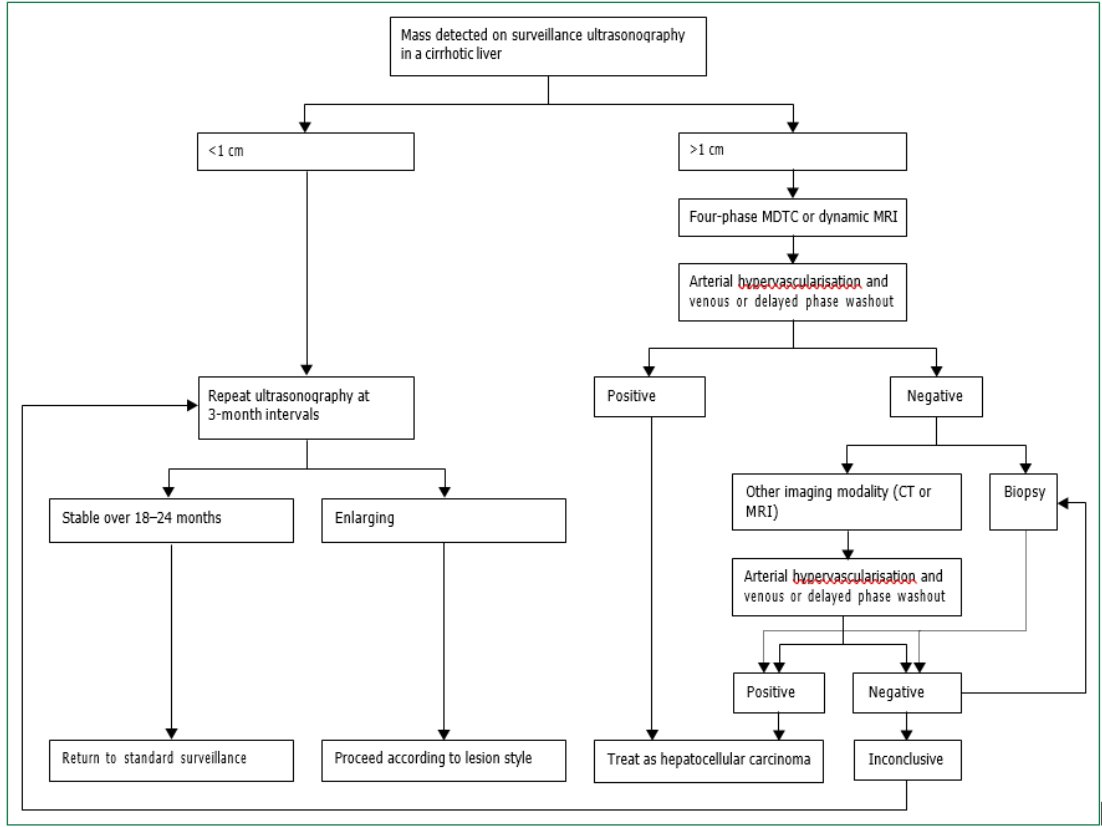
- HSK için risk faktörü olmayanlar
- 18 yaşından küçükler
- Doğuştan hepatik fibroz ile ilgili sirozu olanlar
- Vasküler bir bozukluğa ikincil sirozu olanlar (örneğin, Budd-Chiari sendromu, kronik portal ven tıkanıklığı, kalp tıkanıklığı, kalıtsal hemorajik telenjiektazi).

2.3.2. Viral Olmayan Kronik Karaciğer Hastalığı Olan ve Sirozu Olmayan Hastalar

Viral olmayan karaciğer hastalığı olan ve herhangi bir boyutta şüpheli bir karaciğer lezyonu olan hastalar için, AFP düzeyi ile birlikte kontrastlı bir BT veya MR ile görüntüleme gerekir. Görüntüleme özellikleri HSK ile tutarlıysa ve AFP> 400 ng/mL ise, biyopsi gerekli olmayabilir. Gelişmiş görüntüleme elde edildikten sonra tanı belirsiz kalırsa ve lezyon ≥ 1 cm ise biyopsi alınabilir. Lezyon <1 cm boyutundaysa, bu ortamda biyopsi verimi düşük olduğu için lezyon ileri görüntüleme ile üç ila altı ayda bir takip edilir. Lezyonun boyutunda veya görünümünde bir değişiklik olmaması koşuluyla, toplam en az 24 ay boyunca üç ila altı aylık aralıklarla gelişmiş görüntülemeye devam edilir. Takip sırasında lezyon 1 cm'den fazla büyürse, görüntüleme noninvaziv olarak kesin tanı koyabilir; aksi takdirde biyopsi düşünülebilir.

2.3.3.Kronik Karaciğer Hastalığı Olmayan Hastalar

Sirotik olmayan karaciğerler, sirotik karaciğerlere kıyasla ekstrahepatik maligniteden kaynaklanan metastazlardan daha sık etkilenir.³¹ Bilinen karaciğer hastalığı olmayan hastalarda saptanan lezyonlar için tanısız yaklaşım, daha önce tanı konmamış karaciğer hastalığı, tümör belirteçleri (AFP, CA 19-9, CEA) ve görüntüleme (kontrastlı BT veya MR) ile değerlendirmeyi içerir. Görüntüleme alındıktan sonra tanı belirsiz kalırsa biyopsi düşünülebilir.^{32,33}



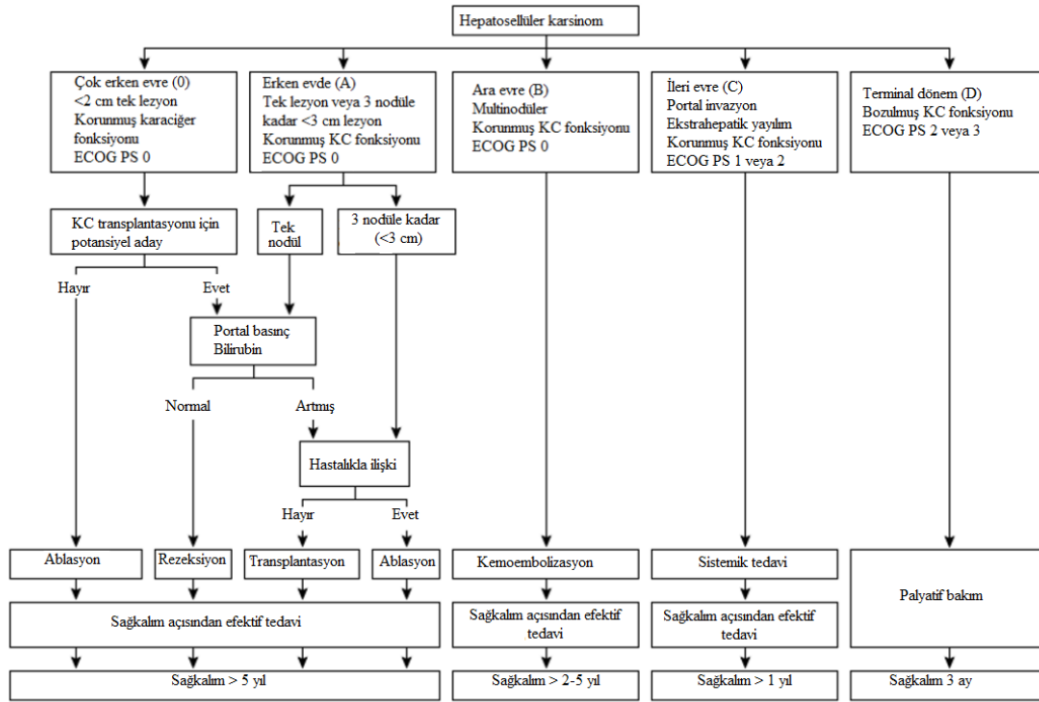
Şekil 1. HSK için tanı algoritması³⁴

2.4. Hepatosellüler Karsinomada Tedavi Seçenekleri^{27,28}

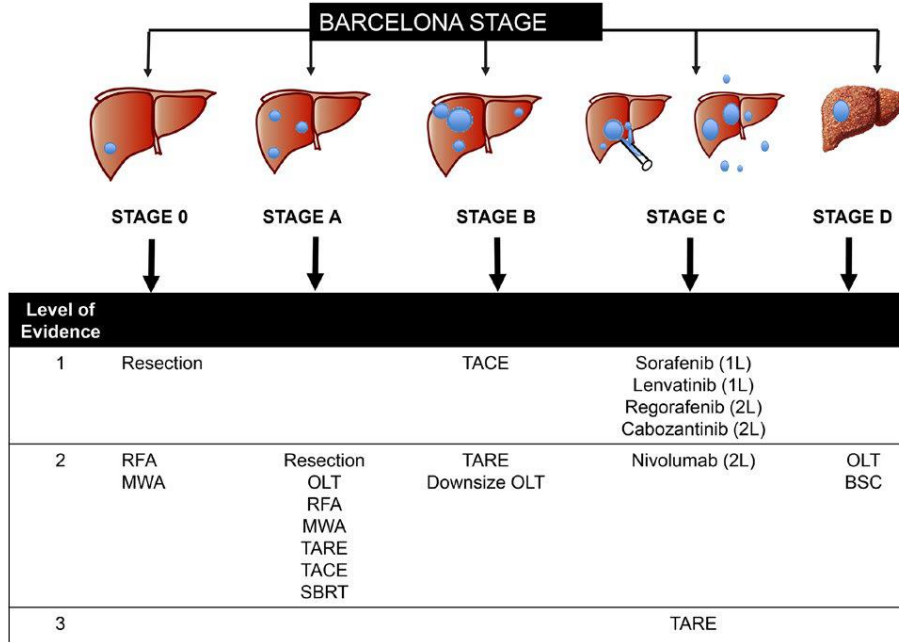
Seçenekler, herhangi bir tedaviye (tıbbi, girişimsel veya cerrahi) toleransı sınırlayan hem hastalığın boyutu hem de altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti tarafından belirlenir. Tedavi seçenekleri şu şekilde sıralanabilir:

- Karaciğer nakli
- Radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon ve kriyoablasyon
- Perkütan etanol veya asetik asit ablasyon
- Geri dönüşü olmayan elektroporasyon
- Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve hafif embolizasyon
- Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE)
- Radyasyon tedavisi ve stereotaktik radyasyon tedavisi
- Sitotoksik ajanlar ve moleküler hedefli tedavilerle sistemik kemoterapi
- İmmünoterapi

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Sınıflaması ve Tedavi Algoritması



Şekil 2. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme ve tedavi algoritması³⁴
(Taraflımızca Türkçe çevirisi yapılmıştır)
ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), PS: Performans Statüsü



Şekil 3. BCLC Evresine göre tedavi önerileri²⁸
BSC: Palyatif bakım (Best supportive care), MWA: Mikrodalga ablasyon, OLT: Ortotropik karaciğer transplantasyonu, RFA: Radyofrekans ablasyon, , SBRT: Stereotaktik vücut radyoterapisi (Stereotactic Body Radiation Therapy), TACE: Transarteriyel kemoembolizasyon, TARE: Transarteriyel radoembolizasyon

2.5. Transarteriyel Radyoembolizasyon

2.5.1. Giriş

Y-90 yüklü mikroküreler ile yapılan TARE, rezeksiyon şansı bulunmayan primer veya metastatik karaciğer malignitelerinin yönetim paradigmasına girmiş ve kullanımı her geçen gün yaygınlaşan önemli bir tedavi yöntemidir. Radyoaktif kaynakların tümörün içine veya yakınına yerleştirildiği bir radyoterapi şekli olan brakiterapinin intraarteriyel formu olarak yorumlanabilir. TARE, seçici dahili radyasyon tedavisi (SIRT) veya Y90 tedavisi olarak da adlandırılır. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), orta evre hepatoselüler karsinomu olan hastalar için standart tedavi seçeneği iken, TARE, Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi kılavuzlarına dahil değildir. Ancak TARE, Batı ülkelerinde popülerlik kazanmakta ve endikasyonunu genişletmektedir.³⁵

Normal karaciğer parankiminin kanlanması %75 oranında portal venden, %25 oranında hepatik arterden gerçekleşirken tümör neoanjiyogenezisi hepatik arter üzerinden gerçekleştiği için karaciğer malignitelerinin kan akımı %90'nın üzerinde bir oranla hepatik arterden sağlanır.^{36,37} Dolayısıyla hepatik arterden verilen terapötik ajanlar normal karaciğer parankiminden daha yüksek oranda tümöre yönelirler. Bu nedenle TARE, direkt tümöre yönelik lokal tedavi imkanı sunan, konvansiyonel radyoterapiye kıyasla çok daha yüksek radyasyon dozlarının tümöre ulaştırılabildiği, normal karaciğer parankiminin korunduğu, toksisitesi düşük bir lokorejyonel tedavi yöntemidir. Radyasyona bağlı karaciğer hasarı, harici ışın radyoterapisi kullanılarak karaciğer malignitelerinin tedavisinde en büyük engel olmuştur. Olası ölümcül radyasyon hepatiti insidansı, geleneksel eksternal radyasyon tedavisi kullanılarak tüm karaciğere 40 Gy'yi aşan dozlarda yaklaşık %75'tir.³⁸ Bu nedenle, tümörosidal dozu harici ışın RT kullanarak elde etmek zordur. Konformal ve stereotaktik radyasyon tedavisi teknikleri, fokal hastalığın tedavisi için çok daha yüksek radyasyon dozları vermek için kullanılabilir.³⁹ Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)'den emilen tümör dozları tipik olarak karaciğer dokusuna göre 4 ila 6 kat daha yüksektir.⁴⁰ SIRT ile tümörisidal doz net olarak belirlenmemiştir ve klinik olarak iyi tolere edildiğine karar verilen karaciğer emilen dozlar çoğunlukla kaba dozimetrik tahminlere dayanmaktadır.

2.5.2. Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Hasta Seçimi

Hastaların TARE tedavisi için uygun olup olmadığına genel cerrah, girişimsel radyolog, nükleer tıp uzmanı, medikal onkolog ve gastroenterologdan oluşan multidisipliner tümör konseyinde karar verilmesi gerekmektedir.

HSK'da TARE tedavisi için uygun adaylar şu şekilde sıralanabilir:⁴¹

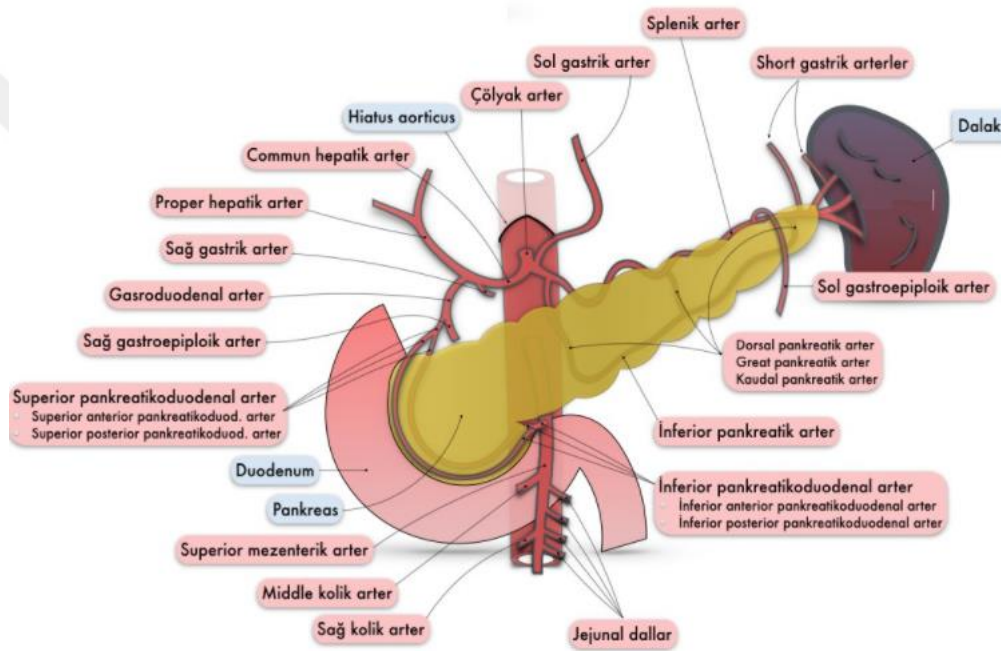
- Cerrahi olarak rezekte edilemeyen HSK hastaları
- Beklenen yaşam süresi 12 haftanın üzerinde olan hastalar
- Çok sayıda veya büyük tümörler nedeniyle TAKE için zayıf adaylara sahip olan orta evre hastalar
- Portal venin segmental veya lobar dalını istila eden soliter tümörleri olan ileri evre hastalar
- 18 yaşın üzerinde olan hastalar
- Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 2'nin altında olan hastalar
- Asit veya fizik muayenede karaciğer yetersizliğinin diğer bulguları (ödem, palmar eritem, spider angiom vb.) saptanmayan hastalar
- Karaciğer fonksiyonunun göstergesi olan serum albümin değerinin 3 g/dL'den büyük ve/veya total bilirubin değerinin 2 mg/dL'den küçük olan hastalar
- Yeterli hematolojik parametrelere (granülosit sayısı >1500 μ l trombosit sayısı > 60.000 μ l) sahip olan hastalar
- Serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin altında olan hastalar,

Çoğu hastanın Child-Pugh skoru ≤ 7 'dir; Child-Pugh skorunun > 7 olması mutlak bir kontrendikasyon değildir. %20'den yüksek akciğer şantı, karaciğere eksternal radyoterapi uygulanmış olması ve hepatik rezervi zorlayan tümör yükü (%60) rölatif kontrendikasyonlar arasında sayılabilmekte iken anjiyografik teknikler ile düzeltilemeyen gastrointestinal şant tedavinin mutlak kontrendikasyonu olarak kabul edilmektedir.³⁶

2.4.2.1. Anjiyografi

Anjiyografi TARE tedavisinin planlamasında ve uygulamasında büyük öneme sahiptir. TARE tedavisinin majör komplikasyonları Y-90 mikrokürelerin hedef dışı

alanlara yayılımının sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yüksek oranda varyasyonlar içeren mezenterik sistem ve hepatik arter anatomisine hakim olmak önemlidir. TARE tedavisinde daha önce tespit edilmemiş kollateral damarlar vasıtasıyla radyoaktif mikrokürelerin hedef dışı alanlara gitmesi sonucu gastrointestinal ülser, pankreatit, kolesistit, deri ülserleri gibi komplikasyonlar gelişebilir.⁷ Bu nedenle tedavi öncesinde tüm potansiyel ekstrahepatik dalları araştırmak ve tanımlamak kritik öneme sahiptir. Bu damarlar arasında gastroduodenal arter, sağ ve sol gastrik, frenik, supraduedonal ve retrodudonal arterler sayılabilir.



Şekil 4. Çölyak truncus ve dalları⁴²

Trunkus coeliacus, hiatus aorticusun hemen altında aorta abdominalisten ayrılan ventral bir daldır. Üç majör dala ayrılır: Sol gastrik arter, ortak hepatik arter ve splenik arter. Ortak hepatik arter, gastroduodenal arter, sağ gastrik arter ve sistik arter dallarını verdikten sonra ana hepatik arter olarak portal hilusa ulaşır. Ana hepatik arter sağ ve sol hepatik dallarına ayrılarak devam eder. Hepatik arter varyasyonları oldukça sık olup klasik dallanma paterni popülasyonun %55-60'ında mevcuttur. En sık varyasyon süperior mezenterik arter çıkışlı sağ hepatik arter ve sol gastrik arter çıkışlı sol hepatik arterdir.⁴³

Vasküler görüntüleme tekniklerindeki (BT anjiyografi ve MR anjiyografi) gelişmelere rağmen küçük damarların çoğu şu anki çözünürlük yetenekleri ile tespit edilemediğinden BT anjio ve MR anjio, dijital çıkarma anjiyografisinin (DSA) yerine geçemez. DSA sadece anatomik bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda aynı derecede önemli olan akış verimliliklerini değerlendirmeye izin verir.⁴⁴

Anjiyografi (DSA) hepatic arter perfüzyon sintigrafisinden (HAPS) önce yapılmaktadır.⁴⁵

2.4.2.2. Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi (HAPS)

Mikrosferlerin karaciğerden akciğere şant fraksiyonu, radyoembolizasyondan önce 90Y-mikrokürelerin dağılımını yakından taklit eden Teknesyum-99m makro-toplanmış albümin (99mTc-MAA) kullanılarak değerlendirilir. HAPS, hepatic arteriyel dolaşımı değerlendirmek için şu anda standart tekniktir.⁴⁶ Y90 mikrokürelerinin infüzyonundan sonra, hastalar karaciğerde radyoembolizasyonla elde edilen dağılımı doğrulamak ve hedef dışı mikrokürelerin birikiminin olmadığını doğrulamak için ikinci bir nükleer tıp taramasına (yani Bremsstrahlung görüntülemeye) tabi tutulur.^{45,47}

HAPS'nin üç temel amacı vardır:

1) Hepatopulmoner şant oranının tespiti: Anormal tümör damar yapısının intrahepatik şanta neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca altta yatan sirotik değişiklikler de şanta neden olabilir.

2) Ekstrahepatik aktivite tutulumunun tespiti: TARE tedavisinden önce paraziter ekstrahepatik arterler ile varyant hepatic arter anatomisi tüm tanısal kesitsel BT ve MR görüntülerinde dikkatlice araştırılmalıdır. HAPS görüntülerinde ekstrahepatik Tc-99m MAA tutulumu çok dikkatlice incelenmeli ve tespit edildiğinde anjiyografi görüntüleri tekrar incelenerek ekstrahepatik MAA dağılımına neden olan damarlar tespit edilmeye çalışılmalıdır. Aksesuar damarların ve paraziter ekstrahepatik arterlerin koil embolizasyonu ekstrahepatik mikroküre dağılımını engelleyerek riskin minimize edilmesini sağlar ve TARE tedavisinin etkinliğini artırır.^{48,49}

3) Tümör ile normal karaciğer kompartmanları arasındaki kan akış oranının belirlenmesi: Tümör/karaciğer perfüzyon oranı hepatic arterin tedavi için seçilmiş dalından uygulanacak mikrokürelerin ne oranda tümöre ve karaciğer parankimine gideceğinin bir göstergesidir.

2.4.3. Görüntüleme

MR inceleme karaciğer görüntülemesinde önemli bir radyolojik modalite olarak yerini almıştır. MR görüntüleme; lezyonun saptanması, karakterizasyonu ve lezyonun çevre doku ile ilişkisini belirlemede üstünlük göstermektedir.⁵⁰ Özellikle karaciğer fibrozisinin ve sirozun tanısında, HSK ve metastazlarında anjiyogenetik aktiviteyi karakterize etmede ve tedavi sonrası görüntülemeye yararlı bir modalitedir. Multidedektör BT'deki gelişmeler tetkik süresini ve radyasyon dozunu büyük oranda azaltmış ve karaciğer görüntülemesinde BT'nin yerini ve önemini arttırmıştır. Tümör canlılığını değerlendirmek için kesitsel görüntülemeyle doku karakterizasyonu, temel olarak kontrast akış dinamiğine ve tümör boyutundaki değişikliklere dayanır. FDG-PET (F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi) metabolik bir görüntüleme ajanı kullanarak karaciğer görüntülemesine yeni bir faz eklemiştir. FDG PET, ekstrahepatik metastazların tespitindeki üstün kabiliyeti ile başta kolorektal kanserli hastalar olmak üzere metastatik karaciğer malignitesi olan hastalarda tanısal verimliliği belirgin arttırmıştır.^{51,52}

2.4.4. Tedavi ve Yan Etkiler

TARE, küçük partikül boyutu ve mikroembolik etkisinin bir sonucu olarak TAKE'ye kıyasla daha düşük toksisiteye sahip nispeten güvenli bir prosedürdür.^{8,9} Karaciğerdeki hastalığın dağılımına ve bunların arteriyel beslenmesine bağlı olarak tedavi lobar, segmental ya da subsegmental (direkt tümör besleyicisi yoluyla) olarak planlanabilir. Günümüzde bilobar tedavi pek tercih edilmemektedir.⁴⁵ Radyasyon segmentektomi hedef tümöre yüksek doz radyasyon ulaştırırken normal karaciğer parankimini korumayı amaçlayan tedavi yaklaşımıdır. Subsegmental tedavi yaklaşımında satellit nodüller açısından dikkatli olunması gerekir.

Halsizlik ve bulantı TARE sonrası en sık gözlenen yan etkiler olup 10 güne kadar uzayabilmekte ve ilaç tedavisi gerektirebilmektedir. Bazı hastalar tedavi sonrası birkaç gün devam eden ve ilaç tedavisi gerektirmeyen orta düzeyde ateş ve genellikle klasik ağrı kesiciler ile kontrol altına alınabilen ağrı görülebilmektedir.¹⁰

Postembolizasyon sendromu ise karaciğerdeki embolizasyona sekonder abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ateş ile karakterize klinik tablodur. TAKE ile gözlemlenen postembolizasyon sendromuna benzer, ancak daha az şiddetlidir. Hastane

yatışı gerektirmez. Mikroküre sayısı arttıkça bu yan etkinin görülme riski artar. Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler, özellikle alkalen fosfataz (ALP), bilirubin ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde artışlar yaygındır ve tedaviden sonra beklenmelidir, doğası gereği geçicidir.^{53,54} Postembolizasyon sendromu yavaş ve dikkatli infüzyon ile önlenabilir ve tecrübeli merkezlerde görülme sıklığı çok düşüktür. Diğer embolizasyon tedavilerinden sonra görülenlerden daha hafif seyirlidir.

Radyoembolizasyon sonrası ortaya çıkan diğer komplikasyonlar arasında radyasyon hepatiti ve buna bağlı karaciğer yetmezliği, karaciğer apsesi, vasküler yaralanma, lenfopeni, ekstrahepatik mikroküre drenajına sekonder safra sekelleri, pankreatit, portal hipertansiyon, radyasyon pnömonitis, gastrointestinal sistem ülserasyonu sayılabilir.⁵⁵ Radyasyon segmentektomi uygulamalarında lokalize bir alana yüksek doz radyasyon uygulandığı için safra yolları komplikasyonları daha sık görülebilmektedir. Safra yolu komplikasyonları ayrıca ele alındığında; safra nekrozu, biliomalar, kolesistit, safra kesesi duvarında kalınlaşma, safra kesesi duvarında parçalanma, abse ve safra darlıkları gibi komplikasyonların varlığı bilinmektedir.^{55,56} Bu komplikasyonlar, tedavinin mikroembolik etkisinden veya safra yapılarında radyasyona bağlı hasarlardan kaynaklanabilir.

Peribilier vasküler pleksusun kısmen sağ hepatik arterden çıkan sistik arter tarafından sağlandığı iyi bilinmektedir. Bu pleksus, portal venöz sisteme veya doğrudan hepatik sinüzoidlere akar. Bununla birlikte, sistik arterin çıkış varyasyonu sol hepatik arter, gastroduodenal arter, çölyak gövdesi vb. olabilir.⁵⁷ Mikro kateterin mümkünse sistik arter orijininin distaline yerleştirilmesi ile sistik veya aksesuar sistik arterlerin tıkanması önlenabilir fakat her ne kadar özen gösterilse de, kan akışının tıkanmasından kaynaklanan safra kesesi nekrozu gelişebilir.⁵⁶

Radyasyon pnömonisi çok nadir görülen bir komplikasyon olup genellikle akciğer şant oranı %13'ten büyük olan veya akciğerin absorbe ettiği dozun yaklaşık 30 Gy civarında olduğu hastalarda ortaya çıktığı rapor edilmiştir.⁹

Karaciğer malignitelerinde TARE'nin amacı tümöre etkili bir radyasyon dozu sağlarken normal karaciğer parankimini çok daha düşük, zararlı olmayan doza maruz bırakarak korumaktır. Buna rağmen bazı durumlarda normal karaciğer parankiminin radyasyona maruz kalması karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına veya karaciğer yetmezliğinin klinik bulgularının gözlenmesine neden olabilecek hücresel hasara yol

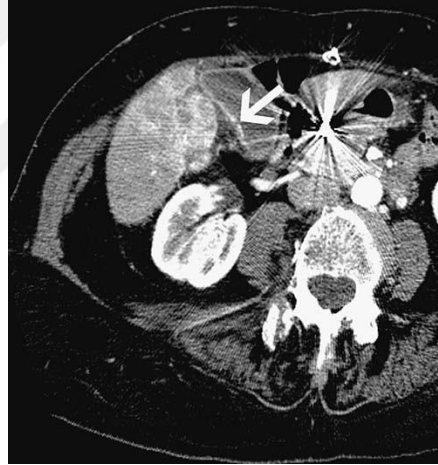
açabilir. Radyoembolizasyona bağlı karaciğer hastalığı (REILD) safra kanalı tıkanıklığı veya tümör progresyonu olmaksızın tedaviden 1-2 ay sonra ortaya çıkan sarılık ve asit ile karakterize klinik tablodur. Görülme insidansının %0-4 arasında değiştiği belirtilmektedir.^{53,54,58} Bu yan etki, TARE'den önce siroz yoksa veya TARE'den önce yoğun kemoterapi uygulanıp TARE sonrası da devam edilmediyse çok nadir görülür.

Bilirubin ve ALP genellikle yükselmiştir; bununla birlikte transaminaz seviyelerinde değişiklik olmayabilir. Radyoembolizasyondan sonra transaminaz düzeyindeki değişiklikler %15-20 arasında değişmektedir.⁵⁵ Genellikle geçici olmakla birlikte çok nadiren karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Uzun vadede, radyoembolizasyonun tedavi edilen kısımlarda karaciğer fibrozuna neden olduğu ve radyolojik bulgulara dayanarak portal hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu bilobar tedavi ile daha yaygındır ve kemoterapi alan, önceden var olan sirozu veya steatohepatiti olan hastalarda görülme sıklığı artar. Bununla birlikte, portal hipertansiyonun çok az klinik önemi vardır.⁵⁹ Çünkü trombosit sayısında azalma (<100,000 μ l) veya varis kanaması gibi klinik olarak ilişkili belirtiler nadirdir.^{59,60} Doz hesaplamasında ampirik metot kullanılması, aynı anda her iki loba tedavi uygulanması ve tekrarlayan tedaviler REILD görülme riskini arttırmaktadır. Yönetiminde destek tedavisi, düşük doz steroidler ve ursodeoksikolik asit önerilmektedir.⁶¹

TARE ile harici ışın radyoterapisi kıyaslandığında toksisite açısından ciddi farklılıklar bilinmektedir. Harici ışın radyoterapisinin karaciğere radyasyon hasarının patogeneğinde, sentrilobüler bölgedeki vasküler yaralanma hakimdir, merkezi damarlarda eksantrik duvar kalınlaşması ve ardından venookluziv hastalığa yol açan lümenin obliterasyonu gibi değişikliklere neden olur.⁵² TARE'de ise mikrokürelerdeki radyasyon esas olarak portal triadlarda biriktirilir. Radyasyon kaynağından santral ven'in göreceli olarak ayrışmasının, venookluziv hastalığa bağlı toksisiteyi en aza indirmede önemli olduğu öne sürülmüştür.⁶²

Tablo 1. Y-90 radyoembolizasyon sonrası komplikasyonların özet şeması⁵⁵

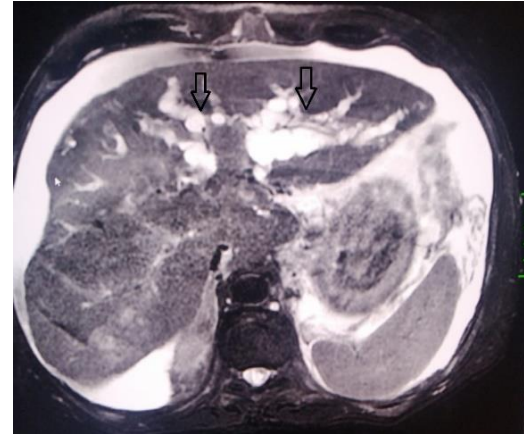
Tedavi öncesi değerlendirme		
Komplikasyon	Risk faktörleri	Önleme
Postradyoembolizasyon	Yüksek Y-90	Steroid, antiemetik, antihistaminik
Hepatik disfonksiyon (REILD)	Yaş, yüksek bazal bilirubin, KT öyküsü	Mümkün oldukça işlemiden kaçın
Radyasyon kolesistit	Sistik arterin proksimalinden enjeksiyon	Mümkünse sistik arterin distaline uygulama, gerekirse koil embolizasyon
Bilier nekroz,striktür,abse vs	Sistemik KT, nonsirotik KC, bilier-enterik anastomoz	Yok
Portal hipertansiyon	Tüm KC tedavisi, tekrarlayan tedavi, hipovasküler lezyon	Yok
Radyasyon pnömonisi	Yüksek aktivite ve yüksek hepatopulmoner şant	Yüksek dozlardan kaçınacak şekilde ayarla
Gastrointestinal komplikasyon (ülser)	Gastrointestinal traktı tanımlamamak, hızlı partikül enjeksiyonu, proksimal enjeksiyon	Profilaktik PPI, gastrointestinal trakt ile ilişkili arterlerin embolizasyonu
Vasküler hasar	Öncesinde sistemik KT maruziyeti	Telin ve kateterin dikkatli kullanımı veya mikrokater kullanımı



Şekil 5. Tedavi sonrası safra kesesi duvarında duvar bozukluğunun kontrastlı BT’de gösterimi.¹⁰



Şekil 6. Tedavi sonrası perikolesistik sıvı
(Çukurova Üniversitesi radyoloji arşivi)



Şekil 7. Tedavi sonrası safra yollarında genişleme
(Çukurova Üniversitesi radyoloji arşivi)

2.4.5. Tedavi sonrası görüntüleme ve Sonuç

Mikroküreler, tümöre homojen olarak dağılmış noktasal kaynaklardan ziyade, karaciğerde birkaç ayrı kümeler halinde birikir. Mikrokürelerin bu düzensiz ancak rastgele olmayan kümelenmesi, oldukça heterojen bir radyasyon dozu dağılım modeli üretir. Mikroküreler, tercihen tümörün büyüyen kenarına yerleşir. Çoğu zaman hipoperfüze olan ve bazen nekrotik olan lezyonların merkezi kısmı, varsa çok daha az sayıda mikro küre alır. Doz birikiminin belirsizliği, konvansiyonel brakiterapi için çok rahatsız edicidir.⁶³ Tedaviden sonra Y-90 mikrokürelerin birikim yerlerinin dikkatli bir biçimde tespit edilmesi iki ana sebepten dolayı kritik öneme sahiptir: Birincisi, hedeflenmemiş alanlarda Y-90 mikrokürelerin birikimini dışlamak, ikincisi de tümör tarafından absorbe edilen radyasyon dozunu değerlendirmek. Y-90 mikrokürelerin gastrointestinal sistem gibi istenmeyen alanlara gitmesi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.^{36,64,65}

Tedaviden sonraki ilk saatlerde gastrointestinal birikimin belirlenmesi, proton pompa inhibitörlerinin hemen başlatılmasını ve potansiyel olarak ölümcül bir ülseri önlemek için mümkün olduğunca erken tanısal gastroduodenoskopinin yapılabilmesini sağlar. Anterior ve posterior tüm vücut ve torakoabdominal planar görüntüler ile karaciğeri içerecek şekilde abdominal bölgeden SPECT (Tek foton ışıınımı yapan bilgisayarlı tomografi) görüntüleme yapılır. Birçok çalışmada Y-90-PET görüntülemenin rezolüsyonu arttırdığı ve mikrokürelerin dağılımını daha doğru bir biçimde yapılabildiğini, hatta SPECT bremsstrahlung görüntülerinde tespit edilemeyen mikroküre birikiminin tespit edebildiği gösterilmiştir.

Tedavi sonrası olası komplikasyonları ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için klinik, laboratuvar ve radyolojik takip çok önemlidir. Tedavi sonrası ilk iki hafta içerisinde, tercihen 15. günde, genel durum değerlendirilmesi ile birlikte tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar testleri yapılır. Daha sonra 3. ayda ve 6. ayda PET/BT ve radyolojik kesitsel incelemeler ile tedavi yanıtı değerlendirilir.

Radyoembolizasyondan sonra hem tümörün hem de çevredeki karaciğerin görünümü değişebilir. Radyasyon etkilerinin radyografik olarak ortaya çıkması zaman alabileceğinden, erken taramalar nekrozun nihai boyutunu temsil etmeyebilir. Lezyonun etrafındaki kenar kalınlaşması, rezidüel tümörü değil, fibrotik bir kapsülü temsil eden yaygın bir erken bulgudur.⁵⁵ Radyoembolizasyondan toplam 8-12 hafta sonra, Solid

Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.0 veya 1.1 kullanılarak indeks lezyonlarda tümör yanıtını değerlendirilir. Bunun için CT veya MR kullanılarak belirgin tümör küçülmesi gözlemlenir.^{66,67}

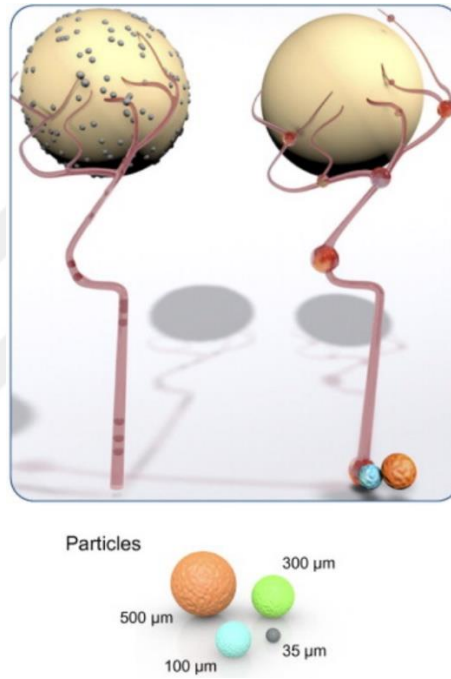
Medikal onkolojideki gelişmeler birçok solid tümörde tedaviye yanıtta başarılarının artmasını, hastalısız sağkalım ve ortalama yaşam sürelerinin uzamasını sağlamıştır. Karaciğer tümör direncinin en sık görüldüğü ve dolayısıyla kanser hastalarında ölüme en sık neden olan organ olarak kabul edilir. Primer ve metastatik rezeke edilemeyen karaciğer malignitelerinde TARE, seçilmiş hastalarda kullanılabilecek, planlama, uygulama ve takipte multidisipliner yaklaşımı gerektiren önemli bir tedavi seçeneğidir. TAKE ile karşılaştırıldığında progresyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğunu, evre küçültmede daha etkili olduğunu ve daha az toksik olup hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{8,68} TARE gün geçtikçe karaciğer malignitelerinin tedavisinde daha erken dönemde düşünölmeye başlanmakta ve global olarak uygulayan merkez ve uygulama sayısı artış göstermektedir. Bununla birlikte hala klinik olarak daha pratik bir dozimetri tekniğine, sağkalım üzerindeki etkisinin ve tedavi basamaklarındaki yerinin daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6. TAKE ve TARE Karşılaştırılması

Her ikisi de hepatik arterin kateterizasyonunu gerektirir. Bununla birlikte TAKE tümörü besleyen damarın seçici kateterizasyonunu gerektirirken, Y90 radyoembolizasyon hepatik tümörlerin doğasına ve dağılımına bağılı olarak, tüm karaciğer, lobar veya segmental veya subsegmental yaklaşım kullanılarak iletilebilir. Y90-mikroküreler (~35 µm çap), damar üzerinde çok az embolik etki ile veya hiç embolik etki olmaksızın radyasyonun lokalize etkileri yoluyla tümör nekrozu sağlar.^{41,69} Bunun tersine, daha büyük TAKE partikülleri (100–500 µm çap), orta ila büyük boyutlu arterleri tıkamak için tasarlanmıştır, böylece iskemi antitümör etkiye neden olur. (Şekil 5) Mikro küreler, boyutları nedeniyle (30-40 µm çap) tercihen tümörün mikrovasküler pleksusu içinde yerleşirler. Mikroküreler biyouyumludur ancak biyolojik olarak parçalanamazlar, hepatik artere uygulamayı takiben tümör vaskülatürünün terminal arteriyollerinde ve normal karaciğerde portal triad damarlarında kalıcı olarak kalırlar. Yttrium-90'ın (Y-90) yarı ömrü 2.67 gündür ve kararlı zirkonyum-90'a bozunması,

sınırlı bir aralıkta ortalama 0,9367 MeV enerji açığa çıkarır (dokulara ortalama penetrasyon: 2,4 mm), böylece radyasyona maruz kalma büyük ölçüde tümör dokusuyla sınırlı iken normal karaciğer dokusu korunur.^{70,71}

TAKE ayrıca, ilerlemiş HSK ve portal ven invazyonu olan hastalarda, bu tedavinin embolik yapısı nedeniyle kontrendikedir, Bu durum, karaciğer parankimi zaten rahatsız olan hastalarda kan akışının daha da kötüleşmesine yol açabilir. Aksine, 90Y-radyoembolizasyonu ile yapılan çalışmalar, dal veya ana portal ven invazyonu olan ve olmayan hastalar arasında sağkalımda önemli bir fark göstermemiştir.^{41,72,73}



Şekil 8. Radyoembolizasyon (sol) ve kemoembolizasyon (sağ)⁴¹

2.7. Doğal Seyir ve Prognoz

Birçok HSK, sirotik karaciğerde premalign nodüler lezyondan kanseröz lezyona doğru olan progresif bir süreçle gelişmektedir. HBV veya HCV ile enfeksiyondan sonra siroza progresyon ortalama yaklaşık 2-4 dekatı almaktadır. Bundan sonra HSK için yıllık risk HBV ilişkili sirozda %2-3, HCV ilişkili sirozda %1-7 ve alkol ilişkili sirozda %1'dir.⁷⁴ HSK, HBV enfeksiyonu olan bireylerde siroz gelişmeden de görülebilir.²⁰ HSK'da sağkalımın tahmini, altta yatan 2 hastalık olan tümör ve sirozun birlikte olması nedeniyle zordur. Birçok çalışma prognozun direkt olarak kalan hepatik rezervin derecesiyle orantılı olduğunu göstermiştir. Bu durum sonlanımda tümör boyutundan

ziyade sirozun ana belirleyici olduğuna işaret etmektedir. Yeni tanı konulup tedavi edilmeyen HSK'lı hastalarda ortalama sağkalım haftalar, aylarla ifade edilebilir.⁷⁵

HSK'nın altta yatan nedene, epidemiyolojik zemine ve karaciğer disfonksiyonunun şiddetine bağlı heterojen doğası, dünya genelinde kullanılan belirli bir evreleme siteminin ortaya konmasına engel olmaktadır. Solid tümörler için yaygın olarak kullanılan TNM klasifikasyonu, altta yatan sirozun derecesini içermediği için ciddi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenden dolayı diğer evreleme sistemi olan Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri Klasifikasyonu (BCLC) geliştirilmiştir.³⁴ BCLC evreleme sınıflandırması, birincil lezyonun kapsamına, performans durumuna, vasküler invazyona ve ekstrahepatik yayılmaya dayanan dört aşamadan oluşur. Hastaların evrelenmesi, tedavi seçimleri ve yaşam beklentileri açısından fikir verir (Tablo 2).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, TARE uygulanan HSK hastalarında gelişen biliyer komplikasyonları ve onların hangi parametreler ile ilişkili olduğunu incelemek ve hastaların risk faktörleri belirlenebilip komplikasyon ihtimali yüksek olan hastaların tespiti yapılabilirse, bu hastalara yönelik koruyucu, profilaktik veya tedavi edici seçeneklerin düşünülmesini sağlayan, aynı zamanda hangi hastalara bu işlemi uygulamamız gerektiği konusunda fikir sahibi olup diğer tedavi seçeneklerine yönelim açısından fikir verip vermeyeceğini amaçlayan tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmanın etik kurul onayı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22/01/2021 tarihinde 107 sayılı karar ile alınmıştır.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde 2016-2020 yılları arasında TARE uygulanan ve takiplerine düzenli gelen HSK hastaları çalışmaya dahil edildi. 99 hasta ve tekrarlayan işlemlere bağlı toplam 135 işlem arşiv kayıtlarından incelendi. Tanı bazı hastalarda radyolojik olarak konulurken bazı hastalarda biyopsi tanısı esas alındı. Tanı ve takip görüntülemelerinde, aynı zamanda tedavi yanıtını belirlemede dinamik abdomen MR görüntülemeleri dikkate alındı. TARE kararı alınan hastalara işlem öncesinde Girişimsel Radyoloji tarafından vasküler anatomiye değerlendirilebilmek için anjiyografi yapıp Tc-99 mikroagregatları (MAA) verilerek mezenterik sistem ve hepatik arter kateterize edilmiş, daha sonra hastalar hepatik arter perfüzyon sintigrafisi için Nükleer Tıp Anabilimdalı'na yönlendirilmişti. Nükleer Tıp tarafından toraks-abdomen spot ve SPECT görüntüleri alınmış ekstrahepatik radyofarmasötik tutulumlar ve hepatopulmoner şant oranları değerlendirilmişti. Ekstrahepatik tutulum izlenen hastaların bazılarında işlem sırasında koil embolizasyon uygulanarak işleme uygun hale getirilmesi sağlanmıştır. Sonraki günlerde tümörü besleyen arterin dalına Y-90 mikroküre verilerek radyoembolizasyon uygulanmış, işlem sonrası bremstrahlung görüntü elde edilerek karaciğer dışına kaçak olup olmadığı kontrol edilmiştir. İşlemden sonra her hastaya proton pompa inhibitörü verilmiş, bazı hastalara antiemetik ve prednizolon eklenmiştir.

Hastaların bazılarında TARE'den önce RF ablasyon, TAKE gibi işlemler uygulanmış idi. Veriler değerlendirilirken TARE yapıldıktan sonraki veriler dikkate alındı. Geçmişinde uygulanan işlem dikkate alınmadı. 2 işlem uygulanan hastalarda 2 işlem arasında başka herhangi bir işlem (örn RFA) uygulanmışsa, o hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

15 gün sonra biyokimya kontrolü için, 3 ay sonra dinamik MR görüntülemesi için kontrole çağrılan hastaların biyokimya parametrelerinden total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, AST, ALT, albümin, INR ve AFP değerleri kayıt edildi. ALP gönderilen hastalar sayıca az olup istatistik anlam taşımayacağı için verilerden çıkarıldı. Her bir veri işleminden önceki değer, işlemden 2 hafta sonraki değer ve işlemden 3 ay sonraki değerler olarak kaydedildi. Tekrarlayan işlem yapılan hastaların verileri 1. işlem ve 2. işlem verileri olarak kaydedildi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) ve etyolojileri incelendi. Sağkalımları ay olarak kaydedildi, 3'er ay aralıklı sınıflandırma yapıldı. Uygulanan Y-90 dozları, işlem öncesi kemoterapi (sorafenib veya regorafenib) alıp almadıkları, kronik karaciğer gelişen hastaların CHILD ve MELD skorlamaları, işlem öncesinde HAPS ile görüntülenen akciğere şant oranları, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, uygulanan işlem sayısı, işlem öncesince portal ven trombozu olup olmadığı incelendi. Tümör boyutu kaydedilirken tümörün en uzun çapı kaydedildi. MR görüntülemelerde tümör lokalizasyonu olarak net sınırlar tariflenemediği için lokalizasyon sağ lob ve sol lob olarak değerlendirildi. Ek olarak lezyonlar santral ve periferik yerleşimli olup olmadıklarına göre ayrıca sınıflandırıldı. Yanıt değerlendirme için dinamik MR görüntülerinde RECIST kriterleri kullanıldı. Yanıt değerlendirilmesi klinik olarak değil, görüntüleme bulgusuna dayanarak yapıldı, hastada yeni bir lezyon gelişse dahi TARE uygulanan lezyonun yanıtı (regrese, stabil, progrese olarak) dikkate alındı.

Safra yolu komplikasyonları değerlendirilirken, işlem öncesinde safra yollarında genişleme veya tümör basısına bağlı bulgular varsa bu hastaların işlem sonrası görüntüleri komplikasyon olarak kabul edilmedi. Hastaların işlem sonrası görüntülemeleri değerlendirilirken komplikasyon taramasında belirli bir ay hedef alınmadı, sadece işlem sonrası herhangi bir ayda komplikasyon gelişip gelişmediği dikkate alındı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier Analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Hastalarının Özellikleri ile İlgili Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın yaş ortalaması $65,5 \pm 8,3$ (39-84) yıl olarak saptandı. Hastaların 90 (% 90,9) 'ı erkek, 9 (% 9,1)'u kadın cinsiyette idi. Etyolojik açıdan değerlendirildiğinde, 55 (% 55,6) hasta HBV ile ilişkili, 20 (% 20,2) hasta HCV ile ilişkili, 16 (% 16,2) hasta NASH ile ilişkili, 3 (% 3,0) hasta PBS ile ilişkili, 1 (% 1,0) hasta alkolik hepatit ile ilişkili, 1 (% 1,0) hasta hem HBV hem HCV ile ilişkili saptanırken, 3 (% 3) hastada ise neden belirli değildi (kriptojenik idi). Ortalama tümör boyutu 1. işlem öncesi $74,4 \pm 41,8$ mm (5-240), 2. işlem öncesi $59,6 \pm 36,9$ mm (7-150) idi. İşlemlerde uygulanan ortalama Y90 dozları 1. işlem için $50,9 \pm 37,6$ Mci (10-202) , 2. işlem için $44,8 \pm 22,1$ Mci (15-91) olarak saptandı.

Çalışmaya alınan 99 hastanın 34'üne ikinci kez işlem TARE tedavisi uygulanmıştı. İlk işleme bakıldığında; hastaların 7 (% 7,1)'inde kronik karaciğer bulguları yoktu. Kronik karaciğer bulguları olan hastaların CHILD skorlarına bakıldığında, 65 (% 65,7) hastanın CHILD A, 25 (% 25,3) hastanın CHILD B, 2 (% 2,0) hastanın CHILD C olduğu izlendi. İkinci işlem uygulanan hastaların 3 (% 8,8)'ünde kronik karaciğer bulguları yoktu. 22 (% 67,7)'si CHILD A, 9'u (% 26,5) CHILD B iken ikinci kez işlem uygulanan hiçbir hasta CHILD C skoruna sahip değildi.

İşlem sonrası tümör yanıtını değerlendirmek için RECIST kriterleri kullanıldı. 99 hastanın 42 (% 42,4)'inde parsiyel yanıt, 13 (% 13,1)'ünde stabil yanıt, 23 (% 23,2)'ünde tam yanıt izlenirken 16 (% 16,2) hasta progrese idi. 5 (% 5,1) hasta ise yanıt değerlendirme yapılamadan ex olmuştu. 2. İşlem uygulanan 34 hastanın 10 (% 28,6)'unda parsiyel yanıt, 4 (% 11,4)'ünde stabil yanıt, 9 (% 25,7)'unda tam yanıt izlenirken 9 (% 25,7) hasta progrese idi. 3 (% 8,6) hasta ise 2. İşlem sonrasında yanıt değerlendirme yapılamadan ex olmuştu.

Hastaların işlem sonrasında safra yolu komplikasyonları olup olmadığı işlemden sonra 3 ay aralıklarla çekilen dinamik MR görüntüleri veya USG görüntüleri ile değerlendirildi. 74 (% 74,7) hastada komplikasyon izlenmedi. 20 (% 20,2) hastada komplikasyon izlendi. Tümör lokalizasyonu incelendiğinde 70 (% 70,7) hastanın sağ, 29 (% 29,3) hastanın sol lokalizasyonlu tümörü vardı. Hastanın tümör lokalizasyonları ve safra yolu komplikasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak

benzer ilişki saptanarak p değeri hesaplanamadı. Tüm hastalara gastroduodenal ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörü, 68 (% 68,6) hastaya ek olarak prednisolon tedavisi verilmiş idi.

Çalışmamızda 99 hastanın 5'i işlem sonrası görüntüleme yapılamadan ex olduğu için değerlendirmeye alınmadı, 94 hasta üzerinden değerlendirildiğinde, hastaların %20,2'sinde komplikasyon izlendi. Bunların 9'unda safra yollarında genişleme, 14'ünde kolesistit bulguları görünümü lehine bulgular izlendi. Bu hastaların 1'ine safra yolu genişlemesinden dolayı PTK takılarak müdahale edilmişti. 2 hastada hem safra yolunda genişleme hem kolesistit bulguları eş zamanlı izlendi. Kolesistit gelişen hastalardan birinde işlem öncesinde safra kesesinde adenomyomatozis mevcuttu, bir diğesinde ise kese duvarına invazyon, başka bir hastada ise eş zamanlı abse formasyonu mevcuttu.

Kolesistit gelişen ve safra yolunda genişleme olan hastaların tümöral yerleşimi periferik ve santral olmasına göre ele alındığında yerleşim yerine göre anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,639).

Tablo 2. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

	N	%
Yaş		
<50	5	5,1
50-55	9	9,1
56-60	13	13,1
61-65	18	18,2
66-70	23	23,2
71-75	24	24,2
>75	7	7,1
Cinsiyet		
Erkek	90	90,9
Kadın	9	9,1
Etiyoloji		
HBV	55	55,6
HCV	20	20,2
ALKOL	1	1,0
PBS	3	3,0
NASH	16	16,2
KRİPTOJENİK	3	3,0
HBV+HCV	1	1,0
Biliyer Komplikasyon		
Yok	74	74,7
Var	20	20,2
Ex	5	5,1
Sonuç		
Sağ	29	29,3
Ex	70	70,7

Tablo 2'nin devamı

Medikal tedavi				
PPI	24			24,2
PPI+Prednizolon	44			44,4
PPI+Antiemetik	7			7,1
PPI+Prednizolon+Antiemetik	24			24,2
Lokalizasyon				
Sağ	70			70,7
Sol	29			29,3
	1. İşlem		2. İşlem	
	n	%	n	%
CHILD 1				
Kronik Karaciğer Olmayan	7	7,1	3	8,8
CHILD A	65	65,7	22	64,7
CHILD B	25	25,3	9	26,5
CHILD C	2	2,0	-	-
Yanıt değerlendirme				
Parsiyel Yanıt	41	41,4	10	28,6
Stabil Yanıt	13	13,1	4	11,4
Tam Yanıt	23	23,2	9	25,7
Progrese Hastalık	16	16,2	9	25,7
Ex	6	6,1	3	8,6
	Perifer		Santral	
Safra yolu genişlemesi	4 (40,0)		3 (30,0)	
Kolesistit	6 (60,0)		7 (70,0)	
	Sağ		Sol	
Safra yolu genişlemesi	5 (35,7)		2 (33,3)	
Kolesistit	9 (64,3)		4 (66,7)	
				p
				0,639
				p
				NA

NA: p değeri hesaplanamadı

4.2. Sağkalım Analizleri

99 hasta, 2016-2020 yılları arasındaki retrospektif incelendiğinde, 29 (% 29,3) hasta sağ, 70 (% 70,7) hasta ex idi. Hastaların sağkalımları Kaplan-Meier analiziyle incelendi. İnceleme, hastaların yaş gruplarına, etyolojilerine, safra yolu komplikasyonu olup olmadığına göre ayrı ayrı yapıldı. Genel sağkalım incelendiğinde 6 aylık sağkalım % 83,8, 1 yıllık sağkalım % 67,5, 2 yıllık sağkalım % 45,5, 5 yıllık sağkalım ise % 20,9 olarak izlendi.

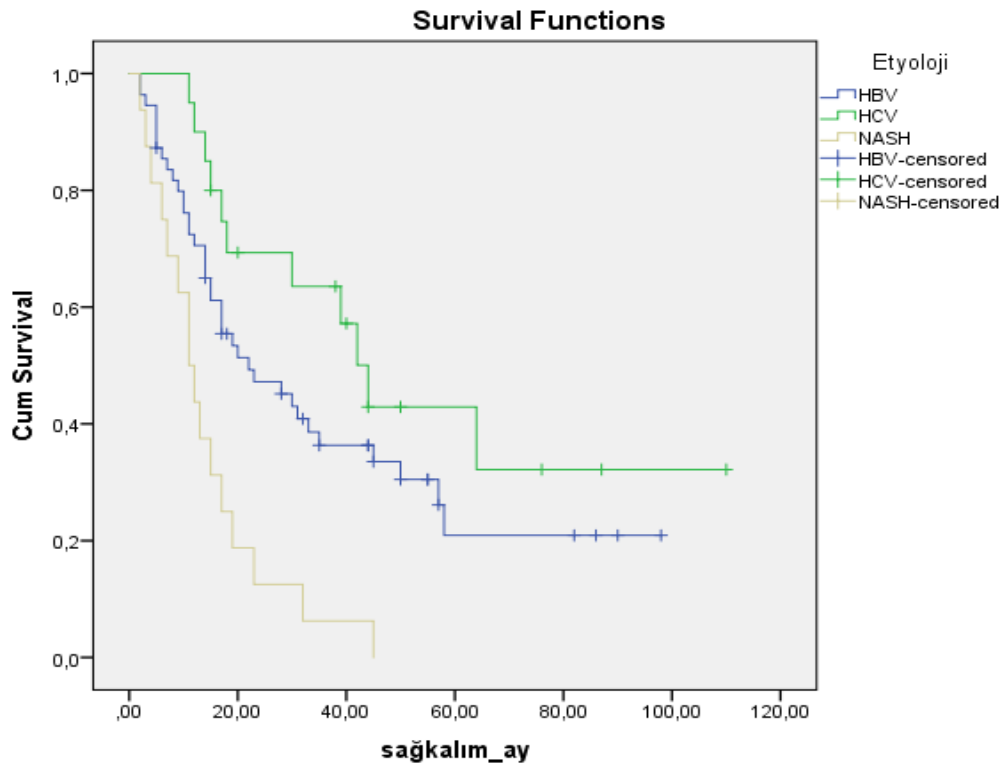
CHILD skorlarına göre 5 yıllık sağkalım verilerine bakıldığında; kronik karaciğer bulguları olmayan hastaların % 28,6, CHILD A hesaplanan hastaların % 28,4, CHILD B hesaplanan hastaların % 8,0, CHILD C hesaplanan hastaların % 0,0 idi. CHILD skorunun derecesi arttıkça sağkalımın istatistik olarak anlamlı olarak düştüğü saptandı (p=0.010).

Yaşa göre 5 yıllık sağkalımın azaldığı izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuca varılmadı (p=0,95).

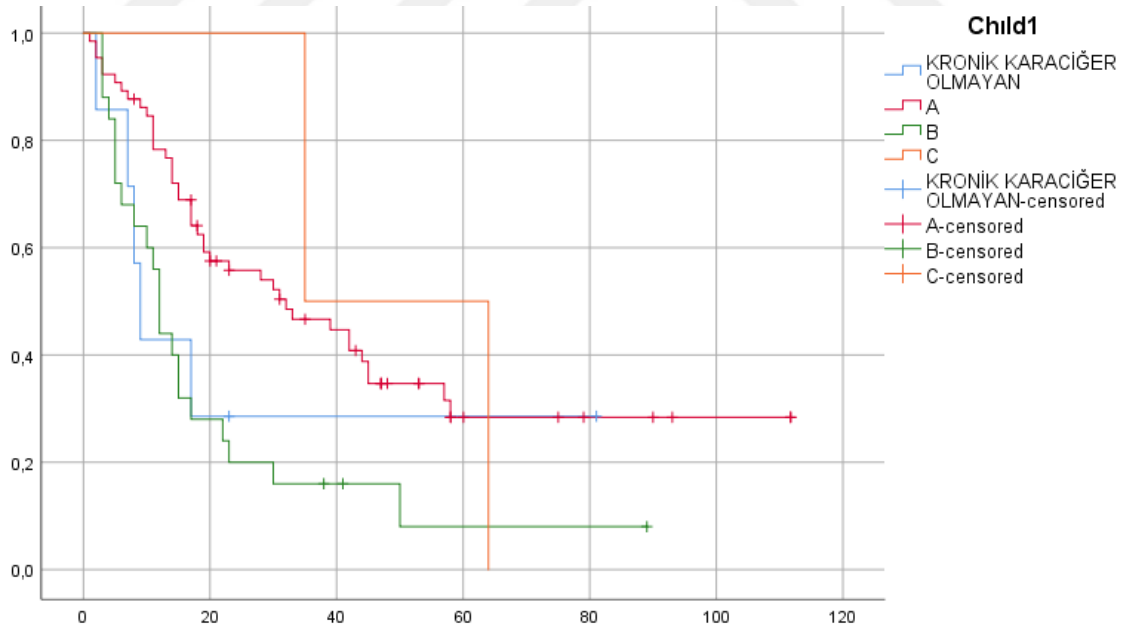
Etyolojik açıdan incelendiğinde, NASH olan hastaların sağkalım oranının diğerlerine göre istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu, HCV hastalarının sağkalım oranının diğerlerine göre istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.0001).

Tablo 3. Sağkalım analizleri

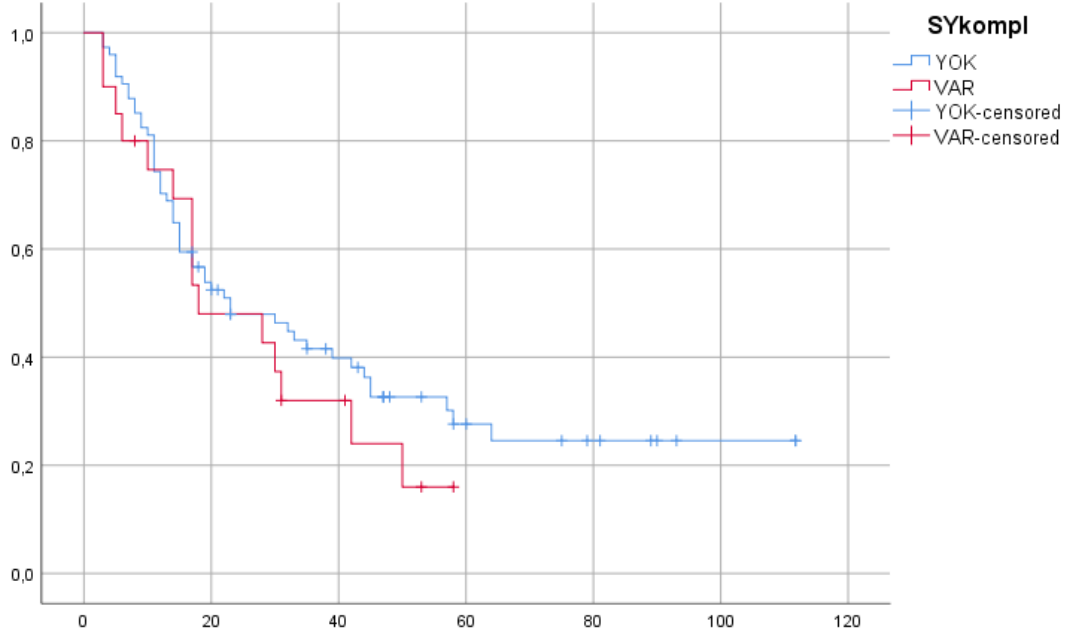
	n	Estimate Median ^a	6 aylık sağkalım %	1 yıllık sağkalım %	2 yıllık sağkalım %	5 yıllık sağkalım %	p
Overall Survival		19,0	83,8	67,5	45,5	20,9	-
Child1							
Kronik Karaciğer Olmayan	6	9	89,2	42,9	28,6	28,6	0,010
A	49	32	68,0	76,7	55,8	28,4	
B	17	12	50,0	44,0	20,0	8,0	
C	2	30	68,0	50,0	50,0	0,0	
Yaş							
<56	10	14	71,4	57,1	35,7	35,7	0,954
56-60	11	33,0	84,6	69,2	44,9	29,9	
61-65	9	17,0	66,7	55,6	43,2	17,3	
66-70	19	19,0	91,3	68,5	44,8	22,4	
>70	25	23,0	87,1	77,4	48,0	14,4	
Safra yolu komplikasyonu							
Yok	74	23,0	90,5	70,3	47,9	27,6	0,384
Var	20	18,0	80,0	69,3	42,7	16,0	
Etyoloji							
HBV	55	22,0	85,5	70,6	47,6	24,4	0,001
HCV	20	44,0	95,5	95,5	63,8	33,2	
ALKOL	1	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
PBS	3	3,0	66,7	0,0	0,0	0,0	
NASH	16	11,0	75,0	43,8	12,5	0,0	
KRİPTOJENİK	3	56,6	66,7	66,7	66,7	66,7	
HBV+HCV	1	42,0	0,0	0,0	0,0	0,0	



Şekil 9. Etyolojiye göre sağkalım analizi



Şekil 10. CHILD skoruna göre sağkalım analizi (aylara göre)



Şekil 11. Safra yolu komplikasyonu olup olmadığına göre sağkalım analizi (aylara göre)

4.3. Verilerin Zamana Bağlı Değişimi

Birinci işlem öncesi ile 15.gün ve 3.ay ortanca değerler karşılaştırıldı. GTT değerinin 15.gün ($p=0.001$) ve 3. Ay ($p=0.010$) istatistik anlamlı olarak arttığı saptandı. Total bilirubin değerinin 15. Gün ($p=0.0001$) ve 3. Ay ($p=0.0001$) istatistik anlamlı olarak arttığı saptandı. Direkt bilirubin değerinin 15. Gün ($p=0.0001$) ve 3. Ay ($p=0.0001$) istatistik anlamlı olarak arttığı saptandı. Albümin değerinin 15. Gün ($p=0.0001$) ve 3. Ay ($p=0.0001$) istatistik anlamlı olarak düştüğü saptandı. AFP değerinin 15. Gün ($p=0.061$) ve 3. Ay ($p=0.250$) değerlerinin giderek düşmekte olduğu izlendi, fakat istatistik olarak anlamlı bulunmadı. INR değerinde 15. Gün ($p=0.103$) ve 3. Ay ($p=0.09$) anlamlı değişiklik saptanmadı. Diğer parametrelerin zaman içerisindeki değişimleri istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

İkinci işlem öncesi ile 15.gün ve 3.ay ortanca değerler karşılaştırıldı. Albumin değerinin 15.gün ($p=0.0001$) ve 3.ay ($p=0.0001$) istatistik anlamlı olarak düştüğü saptandı. AFP değerinin 15. Gün ($p=0.801$) ve 3. Ay ($p=0.590$) değerlerinin giderek düşmekte olduğu izlendi, fakat istatistik olarak anlamlı bulunmadı. INR değerinde 15. Gün ($p=0.526$) ve 3. Ay ($p=0.056$) anlamlı değişiklik saptanmadı. Diğer parametrelerin zaman içerisindeki değişimleri istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4. Verilerin zamana bağlı değişimi

	İşlem öncesi		İşlem sonrası 15. gün		İşlem sonrası 3. ay		PiÖ & İS15.gün	PiÖ & İS3.ay
	N	Med (Min-Max)	N	Med(Min-Max)	N	Med (Min-Max)		
1.işlem alp	40	98,0(45-550)	15	106,0(43-366)	19	161,0(63-725)	0,445	0,272
1.işlem ggt	99	81,0(12-572)	99	92,0(15-750)	99	104,0(14-1013)	0,001	0,010
1.işlem t.bil	99	0,90(0,1-4,1)	99	1,08(0,3-6,1)	99	1,03(0,3-31,0)	0,0001	0,0001
1.işlem d.bil	99	0,20(0,0-1,1)	99	0,25(0,0-3,1)	99	0,25(0,03-18,0)	0,0001	0,0001
1.işlem inr	98	1,10(0,9-1,8)	99	1,09(0,1-1,6)	99	1,10(0,7-3,7)	0,103	0,096
1.işlem alb	99	3,50(1,2-27,0)	99	3,40(1,6-29,0)	99	3,20(1,2-4,4)	0,0001	0,0001
1.işlem ast	99	38,0(21-226)	99	44,0(19-239)	99	41,0(18-2196)	0,606	0,207
1.işlem alt	99	29,0(1-289)	99	30,0(3-518)	99	31,0(3-1426)	0,838	0,586
1.işlem afp	68	363,0(0,0-250413)	96	40,0(1,5-241624)	99	27,0(0,0-247933)	0,061	0,250
2.işlem alp	3	94,0(93-132)	8	174,0(83-701)	10	100,0(46-257)	0,285	0,489
2.işlem ggt	36	157,0(13-445)	36	185,0(37-891)	32	153,0(18-891)	0,056	0,162
2.işlem t.bil	36	0,90(0,3-7,7)	36	1,08(0,3-18,0)	34	0,90(0,0-44,0)	0,018	0,030
2.işlem d.bil	36	0,20(0,1-3,2)	36	0,20(0,1-9,4)	34	0,2(0,1-18,0)	0,223	0,102
2.işlem inr	36	1,05(0,9-1,9)	36	1,10(0,9-1,9)	34	1,10(0,9-3,1)	0,526	0,056
2.işlem alb	36	3,50(2,0-4,4)	36	3,25(2,2-4,3)	34	3,05(1,8-4,6)	0,0001	0,0001
2.işlem ast	36	47,0(18-172)	36	46,0(18-298)	34	56,0(17-313)	0,436	0,150
2.işlem alt	35	33,0(7-253)	36	35,0(7-161)	34	39,0(10-451)	0,844	0,086
2.işlem afp	36	48,5(0,0-86481)	34	44,5(0,0-193089)	32	32,5(1,7-41278)	0,801	0,590

4.4. Safra Yolu Komplikasyonuna Göre İstatistik Dağılımları ve Karşılaştırmalar

Safra yolu komplikasyonu olan ve olmayan hastaların analizi yapılırken ilk 3ay içerisinde ex olan 5 hasta işlem sonrasında komplikasyon açısından görüntüleme yapılamadan ex olduğu için analizlere dahil edilemedi. Karşılaştırmalar 94 hasta üzerinden yapıldı.

Hastaların 34'ü (% 37,2) iki kez işlem görmüş olup, sadece bir kez işlem gören hastaların % 22'sinde, iki kez işlem görenlerin % 20'sinde safra yolu komplikasyonu saptandı; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=1.00).

1. işlemde uygulanan Y-90 dozu ile komplikasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,037). Safra yolu komplikasyonu olan hastaların ortalama Y-90 dozunun, komplikasyon olmayanlara göre istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu ilişki 2. işlemde saptanmamıştır (p=0,675).

Hastaların yaşı, tümör boyutu, akciğere şant oranı, MELD skorları ve safra yolu komplikasyonu olup olmadığı arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 5. Safra yolu komplikasyonuna göre demografik ve klinik verilerin dağılımı

	SY Komp.Yok (n=74)		SY Komp.Var (n=20)		P
	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	
Yaş	65,8±8,7	66(39-84)	64,8±6,3	65(53-77)	0,616
Meld-1	7,6±3,4	7(0-24)	9,2±3,0	8(7-18)	0,066
Sh-1	10,3±7,5	9(0-38)	7,5±6,6	6(0-20)	0,145
Sh-2	8,4±5,2	8(1-19)	13,0±7,3	14(1-20)	0,069
1boyut	78,6±43,9	74(5-240)	58,6±29,1	52(5-127)	0,057
2boyut	61,2±40,7	50(7-150)	53,0±36,6	63(10-112)	0,628
1y90	52,0±36,4	39(10-189)	34,3±16,0	35(10-82)	0,037
2y90	45,5±22,7	40(15-91)	41,6±20,8	30(27-83)	0,675

Safra yolu komplikasyonu olan hastalarda, etyolojik açıdan anlamlı fark izlendi ($p=0,012$). NASH olan hastalarda komplikasyon oranı diğerlerine göre istatistik anlamlı olarak daha düşük, HBV tanısı olanların ise daha yüksek saptandı. Hastaların yaş aralıkları ($p=0,135$), cinsiyetleri ($p=1,00$), prednizolon tedavisi alıp almadıkları ($p=0,764$), işlemden önceki CHILD skorlamaları (0,383), lokalizasyonları ($p=1,00$), işlem öncesinde portal ven trombozu olup olmadığı ($p=0,773$), işlem öncesinde sistemik kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı ($p=0,239$) ve her iki işlem için tümör yanıtı ($p=0,616$ ve $p=0,235$) gibi veriler ile safra yolu komplikasyonu arasında ilişkiye bakıldığında ise anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6. Safra yolu komplikasyonuna göre demografik verilerin incelenmesi

	Komplikasyon. yok		Komplikasyon. var		p
	n	%	n	%	
Yaş					
<50	5	6,8	0	0,0	0,135
50-55	5	6,8	2	10,0	
56-60	11	14,9	2	10,0	
61-65	9	12,2	8	40,0	
66-70	19	25,7	3	15,0	
71-75	19	25,7	4	20,0	
>75	6	8,1	1	5,0	
Cinsiyet					
Erkek	67	90,5	18	90,0	1,000
Kadın	7	9,5	2	10,0	
Etyoloji					
HBV	40	54,1	13	65,0	0,012
HCV	16	21,6	4	20,0	
ALKOL	0	0,0	1	5,0	
PBS	0	0,0	1	5,0	
NASH	15	20,3	0	0,0	
KRİPTOJENİK	3	4,1	0	0,0	
HBV+HCV	0	0,0	1	5,0	

Tablo 6'nın devamı

Medikal tedavi					0,764
PPI	17	23,0	3	15,0	
PPI+prednizolon	32	43,2	11	55,0	
PPI+antiemetik	6	8,1	1	5,0	
PPI+prednizolon+antiemetik	19	25,7	5	25,0	
Child1					0,383
Kronik karaciğer olmayan	6	8,1	0	0,0	
A	49	66,2	13	65,0	
B	17	23,0	7	35,0	
C	2	2,7	0	0,0	
Lokalizasyon					1,000
Sağ	53	71,6	14	70,0	
Sol	21	28,4	6	30,0	
Yerleşim yeri					0,321
Periferik	31	41,9	11	55,0	
Santral	43	58,1	9	45,0	
Portal ven trombozu					0,773
Yok	54	73,0	16	80,0	
Var	20	27,0	4	20,0	
İşlem öncesi kemoterapi					0,239
Yok	67	90,5	16	80,0	
Var	7	9,5	4	20,0	
1.işlem sonrası yanıt					0,616
Parsiyel yanıt	35	47,3	6	30,0	
Stabil yanıt	10	13,5	3	15,0	
Tam yanıt	16	21,6	7	35,0	
Progrese hastalık	12	16,2	4	20,0	
Ex	1	1,4	0	0,0	
2.işlem sonrası yanıt					0,235
Parsiyel yanıt	8	28,6	2	28,6	
Stabil yanıt	4	14,3	0	0,0	
Tam yanıt	8	28,6	1	14,3	
Progrese Hastalık	7	25,0	2	28,6	
Ex	1	3,6	2	28,6	

Safra yolu komplikasyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde; 1. işlem sonrası 3. ay GGT ($p=0,033$), 2. işlem öncesi total bilirubin ($p=0,039$), 2. işlem sonrası 15. gün ($p=0,025$) ve 3. ay total bilirubin ($p=0,038$) değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı. 1. işlem sonrası 3. ay GGT düzeyinin safra yolu komplikasyonu olmayan hastalarda daha yüksek olduğu ve 2. işlem öncesi, 2. işlem sonrası 15. gün ve 2. işlem sonrası 3. ay total bilirubin düzeyinin komplikasyon olan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. Diğer laboratuvar verilerinde istatistik olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 7. Safra yolu komplikasyonuna göre laboratuvar verilerinin incelenmesi

	Komplikasyon yok			Komplikasyon var			P
	N	Mean±SD	Med (Min-Max)	N	Mean±SD	Med (Min-Max)	
1iö alp	27	120,8±76,7	97(45-384)	12	101,6±33,9	93(53-178)	0,412
1is1ay alp	13	152,8±92,1	108(43-366)	2	84,0±7,1	84(79-89)	0,325
1is3ay alp	13	294,2±234,0	196(63-725)	6	177,5±100,1	144(68-340)	0,262
2iö alp	2	93,5±0,7	93(93-94)	1	132,0	132	-
2is1ay alp	6	244,2±232,1	174(83-701)	2	202,0±114,5	202(121-283)	-
2is3ay alp	8	117,6±68,4	100(46-257)	2	127,5±44,6	127(96-159)	-
1iö ggt	74	120,1±101,6	82(12-450)	20	85,5±79,9	59(22-302)	0,163
1is1ay ggt	74	140,9±123,1	101(15-648)	20	106,2±113,6	73(26-522)	0,258
1is3ay ggt	74	163,5±173,4	117(14-1013)	20	78,0±61,1	63(15-268)	0,033
2iö ggt	28	181,9±107,2	190(13-445)	7	113,7±128,3	57(45-394)	0,157
2is1ay ggt	29	230,6±195,5	200(37-891)	7	137,3±127,7	76(37-394)	0,240
2is3ay ggt	26	221,1±201,4	158(18-891)	6	142,3±130,0	103(42-394)	0,371
1iö t.bil	74	0,98±0,5	0,9(0,1-3,0)	20	1,26±0,9	1,1(0,3-4,1)	0,080
1is1ay t.bil	74	1,19±0,8	0,9(0,4-6,1)	20	1,59±1,4	1,15(0,3-5,8)	0,118
1is3ay t.bil	74	2,26±4,7	0,9(0,3-31)	20	3,84±5,6	1,0(0,3-18)	0,203
2iö t.bil	29	0,98±0,7	0,8(0,3-3,7)	7	2,11±2,6	1,1(0,3-7,7)	0,039
2is1ay t.bil	29	1,13±0,7	1,02(0,3-3,9)	7	3,80±6,3	1,3(0,7-18)	0,025
2is3ay t.bil	28	1,62±2,2	0,85(0-11)	6	8,60±17,4	1,45(0,6-44)	0,038
1iö d.bil	74	0,25±0,2	0,2(0-1)	20	0,35±0,3	0,2(0,1-1,1)	0,081
1is1ay d.bil	74	0,32±0,4	0,2(0,0-3,1)	20	0,52±0,8	0,2(0,1-3,1)	0,113
1is3ay d.bil	74	0,96±2,7	0,2(0,1-18,0)	20	1,69±3,1	0,2(0,03-9,2)	0,303
2iö d.bil	29	0,29±0,2	0,2(0,1-1,0)	7	0,66±1,1	0,3(0,1-3,2)	0,113
2is1ay d.bil	29	0,63±1,7	0,2(0,1-9,4)	7	1,41±2,9	0,3(0,2-8,0)	0,358
2is3ay d.bil	28	0,70±1,3	0,2(0,1-6,0)	6	3,32±7,2	0,5(0,1-18)	0,070
1iö mr	74	1,09±0,1	1,1(0,9-1,8)	19	1,16±0,2	1,1(0,9-1,6)	0,129
1is1ay mr	74	1,11±0,2	1,09(0,1-1,6)	20	1,16±0,2	1,1(0,9-1,6)	0,372
1is3ay mr	74	1,17±0,3	1,1(0,7-3,7)	20	1,26±0,3	1,15(1,0-2,2)	0,324
2iö mr	29	1,08±0,2	1,04(0,9-1,8)	7	1,21±0,3	1,1(0,9-1,9)	0,191
2is1ay mr	29	1,07±0,2	1,1(0,9-1,9)	7	1,21±0,3	1,1(0,9-1,9)	0,160
2is3ay mr	28	1,16±0,4	1,09(0,9-3,1)	6	1,33±0,5	1,1(0,9-2,4)	0,360
1iö alb	74	3,73±2,8	3,5(1,2-27,0)	20	3,42±0,5	3,4(2,3-4,5)	0,629
1is1ay alb	74	3,61±3,1	3,4(1,6-29,0)	20	3,34±0,4	3,35(2,4-4,3)	0,698
1is3ay alb	74	3,16±0,7	3,2(1,9-4,4)	20	3,15±0,8	3,35(1,2-4,3)	0,932
2iö alb	29	3,41±0,6	3,5(2,0-4,4)	7	3,13±0,6	3,3(2,3-3,9)	0,290
2is1ay alb	29	3,14±0,6	3,3(2,2-4,3)	7	3,07±0,5	3,2(2,2-3,7)	0,769
2is3ay alb	28	3,09±0,7	3,2(1,8-4,6)	6	3,00±0,5	2,95(2,4-3,9)	0,790
1iö ast	74	54,4±38,1	36(21-226)	20	54,8±33,3	44(24-143)	0,965
1is1ay ast	74	56,9±40,3	44(20-239)	20	50,2±31,4	40(19-138)	0,493
1is3ay ast	74	91,0±254,4	40(18-2196)	20	87,4±102,2	46(21-365)	0,951
2iö ast	29	57,8±37,2	47(18-172)	7	68,4±50,3	56(23-147)	0,529
2is1ay ast	29	57,3±51,5	46(18-298)	7	72,3±35,1	73(34-125)	0,474
2is3ay ast	28	82,1±77,6	56(17-313)	6	60,0±24,4	60(30-92)	0,500
1iö alt	74	40,8±37,3	28(1-209)	20	50,8±60,4	31(16-289)	0,359
1is1ay alt	74	45,6±64,8	30(3-518)	20	39,8±24,0	29(11-98)	0,694
1is3ay alt	74	61,0±166,8	28(3-1426)	20	52,2±59,6	32(10-237)	0,818
2iö alt	28	48,8±50,7	33(7-253)	7	36,1±24,8	28(14-79)	0,529
2is1ay alt	29	44,5±36,6	35(7-161)	7	45,3±26,4	53(14-76)	0,959
2is3ay alt	28	66,5±88,2	39(10-451)	6	37,2±10,4	36(25-55)	0,427
1iö afp	49	9414,8±36409,8	380(0-250413)	16	1987,6±4457,7	110(8-17385)	0,421
1is1ay afp	71	7564,6±31324,7	46(1-241624)	20	1242,2±2870,0	18(2,2-10874)	0,372
1is3ay afp	74	8087,8±36648,2	28(0-247933)	20	3910,7±12503,5	20(0,5-55592)	0,618
2iö afp	29	4978,5±16843,4	43(0-86481)	7	4348,6±9246,6	54(7,1-24806)	0,925
2is1ay afp	28	7392,0±36430,1	41(0-193089)	6	7120,4±15793,4	94(5-39252)	0,986
2is3ay afp	26	2642,5±8766,3	32(1,7-41278)	6	1642,9±3818,5	96(3,7-9435)	0,788

Safra yolu komplikasyonu olan ve olmayan hastaların 1. işlem öncesi ve sonrası, 2. işlem öncesi ve sonrası enzimlerdeki değişikliği (işlem öncesi ve sonrası değerlerin arasında fark) incelendiğinde istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 8. Safra yolu komplikasyonuna göre enzimler arasındaki farkın incelenmesi

	Komplikasyon yok		Komplikasyon var		p
	N	Med (Min-Max)	N	Med (Min-Max)	
Fark 1işlemTBil	74	0,05(-1,3-3,1)	20	0,15(-0,5-3,2)	0,745
Fark 2işlemTBil	29	0,1(-2,2-3,0)	7	0,4(-0,1-10,3)	0,206
Fark 1işlemDBil	74	0(-0,6-2,1)	20	0(-0,7-2,1))	0,885
Fark 2işlemDBil	29	0(-0,9-9,1)	7	0,1(0,0-4,8)	0,153
Fark 1işlemGGT	74	10(-98-282)	20	14(-62-220)	0,698
Fark 2işlemGGT	28	1,5(-84-446)	7	2(-25-150)	0,984
Fark 1işlemAST	74	2(-88-95)	20	-4(-113-73)	0,212
Fark 2işlemAST	29	-1(-86-186)	7	0(-22-48)	0,667
Fark 1işlemALT	74	0,5(-87-476)	20	-2(-254-49)	0,327
Fark 2işlemALT	28	-0,5(-193-100)	7	0(-3-59)	0,340
Fark 1işlemINR	74	0(-1-0,6)	19	0(-0,4-0,2)	0,741
Fark 2işlemINR	29	0(-0,3-0,4)	7	0(-0,1-0,1)	0,938

4.5. Mortaliteye Göre İstatistik Dağılımlar ve Karşılaştırmalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların işlem öncesi klinik ve demografik özellikleri incelendi. Ex olan hastaların ortanca akciğere şant değerinin ($p=0,021$), tümör boyutunun ($p=0,0001$) ve uygulanan y90 dozunun ($p=0,031$), sağ hastalara göre istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Yaşın ve MELD skorlarının mortalite durumuna göre istatistik olarak farklı olmadığı saptandı.

Tablo 9. Mortalite durumuna göre demografik ve klinik verilerin dağılımı

	Sağ (n=29)		Ex (n=70)		Total (n=99)		P
	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	
Yaş	63,4±8,5	65(39-75)	66,4±8,1	66 (48-84)	65,5±8,3	66(39-84)	0,101
Meld-1	7,2±2,5	7(0-13)	8,1±3,7	8(0-24)	7,9±3,4	7(0-24)	0,213
Şant 1	7,1±6,7	5(0-25)	10,8±7,3	9(0-38)	9,7±7,3	7(0-38)	0,021
Boyut 1	51,8±27,7	48(10-130)	84,7±43,5	76(5-240)	75,0±42,1	70(5-240)	0,0001
Y-90 1	38,3±24,4	30(12-90)	56,2±40,8	40(10-202)	50,9±37,6	37(10-202)	0,031

Hastaların laboratuvar verileri mortaliteye göre incelendi. 1. işlem öncesi GGT ($p=0,002$), 1. işlem sonrası 15. gün ($p=0,005$) ve 3. ay GGT ($p=0,008$) değerlerinde istatistik anlamlı fark izlendi. Ex olan hastalarda bu değerlerin sağ kalanlara göre daha yüksek olduğu saptandı.

1. işlem sonrası 15. gün ($p=0,014$, $p=0,014$) ve 3. ay total bilirubin ve direkt bilirubin ($p=0,029$, $p=0,30$) değerlerinde istatistik anlamlı fark izlendi. Ex olan hastalarda bu değerlerin sağ kalanlara göre daha yüksek olduğu saptandı.

1. işlem sonrası 3. ay (p=0,001), 2. işlem öncesi (p=0,015), 2. işlem sonrası 15. gün (p=0,013) ve 3. ay (p=0,031) albümin değerleri mortalite ile ilişkilendirildiğinde istatistik anlamlı fark izlendi. Bu değerlerin ex olan hastalarda daha düşük olduğu izlendi.

1. işlem öncesi AST (p=0,014) ve 1. işlem sonrası 15. Gün AST (p=0,011) değerlerinde istatistik anlamlı fark izlendi. Ex olan hastalarda bu değerlerin sağ kalanlara göre daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 10. Laboratuvar ölçümlerinin mortaliteye göre dağılımı

	Sağ			Ex			P
	N	Mean±SD	Med (Min-Max)	N	Mean±SD	Med (Min-Max)	
1-iögg	29	67,2±46,0	64(12-180)	70	140,1±118,3	104(22-572)	0,002
1is1aygg	29	83,0±49,5	70(15-248)	70	165,9±150,9	113(26-750)	0,005
1is3aygg	29	84,1±70,1	63(14-302)	70	181,3±188,1	120(26-1013)	0,008
2-iögg	6	137,8±119,3	128(13-282)	29	174,5±112,9	157(37-445)	0,478
2is1aygg	7	167,4±112,1	172(40-314)	29	223,3±200,3	198(37-891)	0,484
2is3aygg	6	190,0±149,9	155(58-474)	26	210,1±201,4	150(18-891)	0,820
1-iötbil	29	0,92±0,5	0,8(0,3-2,6)	70	1,12±0,7	0,95(0,1-4,1)	0,161
1is1aytbil	29	0,92±0,5	0,8(0,3-2,7)	70	1,49±1,2	1,1(0,4-6,1)	0,014
1is3aytbil	29	0,96±0,5	0,8(0,3-2,9)	70	3,26±5,6	1,15(0,3-31)	0,029
2-iötbil	7	1,07±0,7	0,9(0,4-2,6)	29	1,23±1,4	0,9(0,3-7,7)	0,777
2is1aytbil	7	1,17±0,9	0,8(0,5-3,1)	29	1,76±3,2	1,1(0,3-7,7)	0,632
2is3aytbil	7	1,26±1,0	0,8(0,5-3,3)	27	3,26±8,4	0,9(0-44)	0,540
1-iödbil	29	0,21±0,2	0,2(0,0-0,8)	70	0,29±0,3	0,2(0,1-1,1)	0,117
1is1aydbil	29	0,19±0,1	0,1(0,0-0,6)	70	0,47±0,6	0,25(0,0-3,1)	0,014
1is3aydbil	29	0,19±0,1	0,2(0,1-0,5)	70	1,48±3,1	0,3(0,03-18)	0,030
2-iödbil	7	0,36±0,3	0,3(0,1-0,9)	29	0,37±0,6	0,2(0,1-3,2)	0,958
2is1aydbil	7	0,26±0,1	0,2(0,1-0,5)	29	0,91±2,2	0,2(0,1-9,4)	0,441
2is3aydbil	7	0,26±0,2	0,1(0,1-0,6)	27	1,40±3,6	0,2(0,1-18)	0,411
1-iöinr	29	1,10±0,1	1,1(0,9-1,5)	69	1,12±0,2	1,1(0,9-1,8)	0,462
1is1ayinr	29	1,10±0,1	1,08(0,9-1,6)	70	1,14±0,2	1,1(0,1-1,6)	0,411
1is3ayinr	29	1,10±0,1	1,1(0,7-1,5)	70	1,24±0,4	1,1(0,9-3,7)	0,072
2-iöinr	7	1,12±0,2	1,05(0,9-1,4)	29	1,11±0,2	1,06(0,9-1,9)	0,916
2is1ayinr	7	1,02±0,1	1,05(0,9-1,2)	29	1,12±0,2	1,1(0,9-1,9)	0,322
2is3ayinr	7	1,11±0,2	1,09(0,9-1,3)	27	1,21±0,5	1,1(0,9-3,1)	0,590
1-iöalb	29	3,75±0,4	3,8(3,0-4,5)	70	3,63±2,9	3,3(1,2-27,0)	0,832
1is1ayalb	29	3,68±0,4	3,7(3,0-4,5)	70	3,48±3,1	3,1(1,6-29,0)	0,733
1is3ayabl	29	3,59±0,5	3,5(2,7-4,4)	70	2,99±0,7	3,07(1,2-4,3)	0,0001
2-iöalb	7	3,85±0,4	4(3,3-4,4)	29	3,23±0,6	3,3(2,0-4,4)	0,015
2is1ayalb	7	3,60±0,3	3,6(3,2-4,0)	29	3,02±0,6	3,2(2,2-4,3)	0,013
2is3ayabl	7	3,57±0,4	3,4(3,1-4,2)	27	2,94±0,7	2,8(1,8-4,6)	0,031
1-iöast	29	41,8±26,0	34(21-143)	70	63,1±42,7	47(21-226)	0,014
1is1ayast	29	41,3±16,1	38(22-91)	70	66,1±50,3	50(19-239)	0,011
1is3ayast	29	38,0±15,8	32(21-89)	70	114,2±264,8	50(18-2196)	0,126
2-iöast	7	40,0±11,7	43(24-56)	29	64,6±42,4	50(18-172)	0,141
2is1ayast	7	38,7±12,6	46(23-52)	29	65,4±52,7	47(18-298)	0,196
2is3ayast	7	51,6±26,8	49(25-88)	27	85,1±77,8	62(17-313)	0,275
1-iöalt	29	41,3±51,0	28(1-289)	70	46,9±42,5	30(12-209)	0,573
1is1ayalt	29	35,9±18,2	33(3-83)	70	51,8±73,0	29(9-518)	0,250
1is3ayalt	29	31,0±15,1	28(3-63)	70	73,6±175,0	32(7-1426)	0,195
2-iöalt	7	34,1±11,7	34(16-54)	28	49,3±51,6	30(7-253)	0,450
2is1ayalt	7	30,6±13,7	28(12-50)	29	48,1±37,2	38(7-161)	0,234
2is3ayalt	7	39,4±24,6	35(13-82)	27	67,0±89,2	40(10-451)	0,429
1-iöafp	16	746,6±1063,9	127(0-3061)	52	9552,9±35365,4	451(0-250413)	0,325
1is1ayafp	28	321,4±974,3	12,1(1,7-4948)	68	8288,3±31934	911,5-241624	0,191
1is3ayafp	29	1549,6±8237,9	5,2(0-44382)	70	9177,8±37761,2	53(0-247933)	0,285
2-iöafp	7	178,0±413,6	5,3(2,3-1114)	29	5985,2±17183,5	54(0-86481)	0,383
2is1ayafp	6	141,0±202,5	42,3(3-506)	28	8887,6±36869,4	44(0-193089)	0,570
2is3ayafp	7	770,2±1844,9	11(2,8-4948)	25	2926,9±9021,1	38(1,7-41278)	0,539

Hastaların mortalite açısından demografik verileri incelendi. Etiyoloji ($p=0,037$) ve portal ven trombozu ($p=0,003$) için istatistik anlamlı fark izlendi. Portal ven trombozu olan hastaların mortalitesi olmayanlara göre daha yüksek saptandı. Kemoterapi almayan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu izlendi fakat istatistik olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,167$). Yaş, cinsiyet, lokalizasyon, komplikasyon olup olmaması, işlem öncesi sistemik kemoterapi alıp almaması, ve CHILD skorları ile mortalite arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 11. Mortalitenin demografik veriler ile değerlendirilmesi

	Sağ		Ex		p
	n	%	n	%	
Yaş					
<50	2	6,9	3	4,3	0,702
50-55	3	10,3	6	8,6	
56-60	5	17,2	8	11,4	
61-65	5	17,2	13	18,6	
66-70	7	24,1	16	22,9	
71-75	7	24,1	17	24,3	
>75	0	0,0	7	10,0	
Cinsiyet					
Erkek	27	93,1	63	90,0	1,000
Kadın	2	6,9	7	10,0	
Etiyoloji					
HBV	18	62,1	37	52,9	0,037
HCV	9	31,0	11	15,7	
ALKOL	0	0,0	1	1,4	
PBS	0	0,0	3	4,3	
NASH	0	0,0	16	22,9	
KRİPTOJENİK	2	6,9	1	1,4	
HBV+HCV	0	0,0	1	1,4	
Komplikasyon					
Yok	24	82,8	50	76,9	0,596
Var	5	17,2	15	23,1	
Child1					
Kronik Karaciğer Olmayan	2	6,9	5	7,1	0,099
A	24	82,8	41	58,6	
B	3	10,3	22	31,4	
C	0	0,0	2	2,9	
Lokalizasyon					
Sağ	21	72,4	49	70,0	1,000
Sol	8	27,6	21	30,0	
Portal ven trombozu					
Yok	27	93,1	45	64,3	0,003
Var	2	6,9	25	35,7	
İşlem öncesi kemoterapi					
Yok	28	96,6	60	85,7	0,167
Var	1	3,4	10	14,3	

5. TARTIŞMA

HSK, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir.^{11,12} HSK için prognoz kötüdür ve tanıdan itibaren genel 5 yıllık sağkalım % 20'den azdır.⁷⁶ Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım % 20,9 olarak literatürün üzerinde saptandı.

HSK tedavisinde kullanılan seçeneklerden biri olan ve Y-90 reçine mikroküreleri kullanılarak uygulanan TARE, çoğunlukla daha büyük, şiddetli ve/veya multifokal hastalığı olan hastalarda tercih edilen TARE lokorejyonel bir tedavidir.⁷⁷ Mikrosferler verildikten sonra radyasyon sınırlı bir aralıkta verilir ve tümörü çevreleyen normal karaciğer dokusu hasardan korunur.⁷⁸ Buna rağmen bazı durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması veya biliyer komplikasyonların gözlenmesine neden olabilecek hücrel hasara yol açabilir.

Bu çalışmada, TARE uygulanan HSK hastalarında, radyoembolizasyon sonrası safra yolu komplikasyonlarını ele alarak, komplikasyon gelişen hastaların belirli bir parametreye bağlı olup olmadığını inceledik.

Mantry ve ark.'nın⁷⁹ yaptığı 111 HSK'lu hastanın incelendiği retrospektif çalışmada, hastaların %76,6'sı erkek, tüm hastaların yaş ortalaması 65.8±9, Akkiz ve ark.'nın⁸¹ yaptığı 1332 hastayı içeren prospektif çalışmada hastaların %81.1'i erkek, tüm hastaların yaş ortalaması 62.1±11 idi. Lau ve ark.'nın⁸² yaptığı 71 hastalık çalışmada hastaların %87'si erkek iken yaş ortalaması 55 idi. Bizim çalışmamızda hastaların 90 (% 90,9)'ı erkek yaş ortalaması 65,5±8,3 (39-84) bulunarak cinsiyet ve median yaşlar benzer saptandı.

Akkiz ve ark.'nın⁸¹ yaptığı çalışmada hastaların %60,8'inde etyoloji HBV, %20,7'sinde HCV, %15,3'ünde alkolik hepatit iken hastaların %81'i sirotik ve %51'i sigara içicisi idi. Mantry ve ark.'nın⁷⁹ yaptığı çalışmada hastaların %59,1'inde etyoloji HCV, %24,5'inde alkol, %8,2'sinde HBV, %10,9'unda NASH iken %7,3'ü kriptojenik idi. Geschwind ve ark.'nın⁸³ çalışmasında hastaların %33'ü HBV, %21'i HCV, %42'si alkolik hepatit ilişkili olup tüm hastaların %70'i sirotikti. Salem ve ark.'nın⁸ 291 HSK hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %34'ü HCV, %19'u alkolik hepatit, %19'u kriptojenik, %9'u HBV, %9'u HBV ve alkol birlikteliği, %2'si NASH, %1,3'ü otoimmün hepatit, %1,3'ü hemokromasitoz, %0,4'ü PBS ile ilişiliydi. Bizim çalışmamızda hastaların %55,6'sında etyoloji HBV, %20,2'sinde HCV, %16,2'sinde

NASH, %3,0'ünde PBS, %1,0'ünde alkol, %1,0'ünde hem HBV hem HCV, %3'ünde ise kriptojenik idi. Etyolojilerde görülen bu farklılıklar fark coğrafi bölgelerin, etnik sınıfların, yaşam tarzı ve alışkanlıkların farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda sadece TARE uygulanan HSK hastaları değerlendirilmiş olup saptanan oranlar global verilere bakıldığında tüm HSK hastaları ile benzer etyolojide saptanmıştır.¹⁹

Mantry ve ark.'nın⁷⁹ yaptığı çalışmadaki tümör yanıtı değerlendirmesinde %20,6'sinde tam yanıt, %27,5'inde parsiyel yanıt, %37,9'unda stabil yanıt, %13,7'sinde ise progresif hastalık vardı. Dancey ve ark.'nın⁸⁰ çalışmasında hastaların %5'inde tam yanıt, %15'inde parsiyel yanıt, %55'nde stabil yanıt, %20'sinde progresyon vardı. Salem ve ark.'nın⁸ çalışmasında hastaların %34' ünde parsiyel yanıt, %23'ünde tam yanıt elde edilmişti. Bizim çalışmamızdaki 1. işlemde hastaların % 41,4'ünde parsiyel yanıt, % 13,1'inde stabil yanıt, % 23,2'sinde tam yanıt, % 16,2'sinde progrese hastalık saptanırken 2. işlemde % 28,6'sında parsiyel yanıt, %11,4'ünde stabil yanıt, % 25,7'sinde tam yanıt, %25,7'sinde progrese hastalık saptanarak diğer çalışmalara benzer sonuç elde edilirken ikinci işlemde yanıt oranlarının birinci işleme göre azaldığı izlendi.

Mantry ve ark.'nın⁷⁹ yaptığı çalışmada tüm hastalar için ortalama sağkalım 13,1 ay, Lau ve ark'da⁸² 9,4 ay, Geschwind ve ark.'da⁸³ 10,8 ay, Salem ve ark.'da⁸ 7,9 ay, Dancey ve ark'da⁸⁰ ise 16 aydı. Bizim çalışmamızda ise 19 ay olarak belirlenerek sağkalım oranımız diğer çalışmalara oranla daha yüksek idi. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızın daha ileri bir tarihte yapılmış olması, değişen teknoloji ve diğer tedavi seçeneklerinin (örn sorafenib) de kullanıma girmiş olması ile sağkalım artışını sağlamış olabilir.

Geschwind ve ark.'nın⁸³ yaptığı çalışmada hastaların %90'ının CHILD skoru A %10'unun CHILD skoru B idi. Mantry ve ark.'nın⁷⁹ yaptığı çalışmada hastaşarın %73,9'unun CHILD skoru A, %23,4'ünün B, %2,7'sinin C olduğu saptandı. Salem ve ark.'nın⁸ çalışmasında hastaların %45'i CHILD A, %52'si CHILD B, %3'ü C sınıflamasına sahipti. Bizim çalışmamızda da % 65,7'si CHILD A, %25,3'ü CHILD B, %2,0'si ise CHILD C skoruna sahip olup tüm çalışmalarda hastaların büyük kısmına CHILD A evresinde TARE işlemi uygulanmış idi.

Çalışmamızdaki genel sağkalım incelendiğinde 6 aylık sağkalım % 83,8, 1 yıllık sağkalım % 67,5, 2 yıllık sağkalım % 45,5, 5 yıllık sağkalım ise % 20,9 olarak izlendi.

Salem ve ark.'nın⁸ çalışmasında artan yaş, artan CHILD skoru derecesi, artan bazal bilirubin seviyesi, azalan yanıt oranı, portal ven trombozu ve metastaz varlığı, düşük sağkalım ile ilişkili bulundu. Geschwind⁸³ ve ark.'nın çalışmasında artan CHILD skoru düşük sağkalım ile ilişkili idi. İşlem sonrası düşük yanıt ve portal ven trombozu olan hastalarda sağkalım daha düşük bulundu fakat istatistik olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda CHILD skorunun derecesi arttıkça 5 yıllık sağkalımın düştüğü izlendi, 2 yıllık sağkalımda CHILD C olan hastaların sağkalımı CHILD B olanlara göre daha yüksek görünse de, CHILD C olan hasta sayısının (n=3) istatistiksel anlam ifade etmediğini düşünmekteyiz. NASH olan hastaların sağkalım oranının diğerlerine göre daha düşük olduğu, HCV hastalarının sağkalım oranının daha yüksek olduğu saptandı. Bu durumun, NASH olan hastaların beraberinde ek komorbiditeleri (örn. kardiyovasküler hastalık) olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yaşa göre sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Diğer çalışmalardan farklı olarak biliyer komplikasyon açısından da sağkalım analizi yapıldı; safra yolu komplikasyonu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım (%16), olmayan hastalar (%27,6)'a göre daha düşük izlendi; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Birçok çalışmada TARE sonrası toksisiteler, SWOG (Southwest Oncology Group) derecelendirme sistemi kullanılarak kodlanmıştır: 1. derece: hafif; 2. derece: orta; 3. derece: şiddetli; 4. derece: yaşamı tehdit eden ve 5. derece: ölümcül olarak nitelendirilmektedir. Hafif toksisite, başlangıca göre %1-50 artış olarak; orta derece toksisite, başlangıca göre % 51–200 artış olarak ve şiddetli toksisite başlangıca göre >% 200 artış olarak tanımlanmıştır.⁸⁰ Dancey ve ark.'nın⁸⁰ yaptığı çalışmada AST/ALT değerleri incelendiğinde %22,7 hastada şiddetli, %40,9 hastada orta, %31,8 hastada hafif yükselme, ALP değeri için %9,1 hastada şiddetli, %9,1 hastada orta, %68,2 hastada hafif yükselmeler, total bilirubin için %13,6 hastada hayatı tehdit eden, %9,1 hastada şiddetli, %36,4 hastada orta derece yükselmeler, INR için %4,5 hastada şiddetli, %18,2 hastada hafif yükselmeler izlendi. Toplam yüzdelere bakılacak olursa, hastaların %95,5'inde AST/ALT, %86,4'ünde ALP, %59,1'inde total bilirubin, %22,7'sinde INR değerlerinde artış izlenmiştir. Total bilirubin düzeyinde şiddetli yükselme olan hastalar daha çok HCV ilişkili olup enzim yükselmesi yapılan işlemle değil hastanın dekompanzasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Atassi ve ark.'nın⁵⁶ 327 hasta ile yaptığı metastatik ve primer karaciğer malignitelerinin olduğu 327 vakalık prospektif çalışmada

SWOG derecelendirmesine göre $\frac{3}{4}$ derecede toksisite geliştiren hastalar %15,2 oranındaydı. %1,57 hastada ALP değerlerinde %6,8 hastada AST/ALT değerlerinde, %6,8 hastada total bilirubin değerlerinde yükselme izlendi. Fakat bu yükselişlerin safra yolu komplikasyonu ile ilişkisi tespit edilmedi. HSK'lu hastalar için, bilirubin seviyesindeki artış, sirozun doğal seyrinde bir gelişmeyi temsil ettiği düşünöldü. Yüksek bilirubin seviyeleri geliştiren HSK'lu hastaların % 6.8'i, muhtemelen hastalık ilerlemesi, sirozun doğal seyri ve tedaviye bağlı toksisitenin bir kombinasyonunu temsil eder. TAKE deneyimlerine benzer şekilde,⁸⁴ biliyer görüntöleme sekeli, primer HSK'ya göre metastatik hastalıkta daha yüksekti. Bu durum siroz vakalarında hipertrofik peribilier pleksusun iyi bilinen koruyucu etkisi ve metastazlı hastalarda önemli kemoterapi öyküsü ile ilişkili olarak düşünöldü.⁵⁵ Metastatik karaciğer hastalığı olan hastalarda, önceki sistemik kemoterapi, olağan hepatik vaskölatörü ve bazen safra damar sistemini bozarak safra hasarına duyarlılığı artırabilir. Atassi ve ark.'nın⁵⁶ yaptığı çalışmada, karşılaşılan safra komplikasyonlarının çoğu, Y90 radyoembolizasyon tedavisi sonrası asemptomatik hastalarda rutin takip görüntölemede tesadüfen kaydedildi. Sakamoto ve ark.'nın⁸⁴ yaptığı TAKE uygulanan 922 primer ve sekonder karaciğer malignitelerinin olduğu vaka serisinde, %3,6 hastada intrahepatik bilioma gelişti, metastatik karaciğer tümörü olan hastalarda intrahepatik biloma oluşumunun insidansı (%9.6) HSK hastalarından (%3.3) daha yüksekti, aynı zamanda bilioma oluşum insidansı intrahepatik safra kanalı dilatasyonu olan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksekti.

Salem ve ark.'nın⁸ yaptığı çalışmadaki biyokimyasal toksisiteleri inceleyecek olursak %55 hastada grade $\frac{1}{2}$, %19 hastada grade $\frac{3}{4}$ toksisite olarak bilirubinde artış, %75 hastada grade $\frac{1}{2}$ %4 hastada grade $\frac{3}{4}$ ALP'de artış, %58 hastada grade $\frac{1}{2}$, %5 hastada grade $\frac{3}{4}$ ALT'de artış, %71 hastada grade $\frac{1}{2}$ %9 hastada grade $\frac{3}{4}$ AST'de artış, %77 hastada grade $\frac{1}{2}$, %18 hastada grade $\frac{3}{4}$ albüminde azalış olduğu izlendi. Bilirubin toksisitesi gelişen hastaların hepsinde PVT vardı; %77'sinin CHILD B hastalığı ve %11'inin CHILD C hastalığı vardı. Salem ve ark.'nın yaptığı çalışmada başlangıçta enzim yükseklikleri mevcut olsa bile, tüm laboratuvar toksisitelerini potansiyel olarak Y90 mikroküreleri ile ilişkili olarak bildirilirken bu tür toksisitelerin hastalığın ilerlemesine ve arka plandaki siroza atfedilebileceği kabul edilerek Y90'ın güvenliği olduğu kabul edildi. %19 hastada gelişen grade $\frac{3}{4}$ bilirubin toksisitesinin, önceki

bulgular ve hastalığın doğal biyolojisi ile uyumlu olduğu düşünöldü. Mantry ve ark.'nın⁷⁹ yaptığı çalışmada ortalama albümin konsantrasyonu, 1. ayda azalırken, INR ve toplam bilirubinin her ikisi de bu süre içinde önemli ölçüde artmıştır. 3. ayda, çoğu hastada albümin, INR ve total bilirubin için normal laboratuvar değerlerine sahipti.

Bizim çalışmamızda SWOG derecelendirme sistemini kullanılmadı, laboratuvar değışkenleri her iki işlem için ayrı ayrı olacak şekilde, işlem den önceki verilerle işlem sonrası 15. gün ve işlem sonrası 3. ay verilerinin kıyaslanmasına dayandırılarak değeriendirildi. AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, albümin, INR değerieleri incelendi. Birinci işlem sonuçlarında komplikasyon gelişip gelişmediğinden bağımsız olarak değeriendirildiğinde, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin değerielerinin işlem öncesine göre 15.gün ve 3. ay arttığı, albümin değeriinin 15. gün ve 3. ay düştüğü saptandı. Bu değerişikliklerin hastalık progresyonu, hastalığın doğal seyri ile ilişkili olabileceğı düşünöldü. Fakat REILD tanımlamasına uyan transaminaz artışı çalışmamızdaki hastalarda izlenmedi. Aynı zamanda 15. gün ve 3. ay verileri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum enzimlerdeki değerişikliğ in 15. günde belirginleştiğini ve sonrasında pek fazla değerişmediğini göstermektedir. İkinci işlem sonuçlarında, albumin değeriinin 15.gün ve 3.ay düştüğü saptandı. Bu da hastalığın seyri ve progresyonnu ile ilişkilendirildi. Diğer parametrelerin zaman içerisindeki değerişimleri istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Birinci işlemde olan enzim değerişikliklerinin tekrarlayan işlem sonrasında değerişmediğı izlendi.

Çalışmamızda, 1. işlem sonrası 3. ay GGT düzeyinin safra yolu komplikasyonu olmayan hastalarda paradoksal olarak daha yüksek olduğu saptandı. GGT değeriinin klinik yansıma ya katkısı olmamakla birlikte beklenenin aksine bir sonuç elde edildi. 2. işlem öncesi, 2. işlem sonrası 15. gün ve 2. işlem sonrası 3. ay total bilirubin düzeyinin komplikasyon olan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. 2. işlem den önce bilirubin düzeyinin yüksek olması, hasarın ilk işlem den sonra geliştiğı ve 2. işlem sonrası enzim artışının devam etmesi safra yollarının tekrarlayan işlemlerde hassasiyetinin artması lehine yorumlanabilir. AST, ALT, albümin, INR, AFP gibi diğer laboratuvar verilerinde komplikasyon ile ilişki gösterilemedi.

Atassi ve ark.'nın⁵⁶ çalışmasında tüm karaciğer maligniteleri birlikte değeriendirildiğinde hastaların %10,1'inde (n=33) biliyer komplikasyon izlendi.

Bunların %7,9'u metastatik karaciğer malignitelerine aitken %2,1'i HSK hastalarına aitti. Biliyer komplikasyon olarak biliyer nekroz (n=17), biloma (n=3), kolesistit (n=2), safra kesesi duvar tutulumu (n=6), safra kesesi duvar rüptürü (n=3), apse (n=1) ve darlık (n=8) saptandı. Darlık gelişen hastaların hiçbirinde klinik ve laboratuvar toksisitesi izlenmedi. 327 hastanın sadece %1,8'ine (n=6) komplikasyon için müdahale edildi, bunlardan üçüne biloma drenajı, birine apse drenajı, ikisine kolesistektomi yapılmıştı. Tüm HSK hastalarının %7,3'üne daha önce TAKE yapılmış olup biliyer sekel için risk faktörü olarak saptandı. Çalışmamızda 99 hastanın 5'i işlem sonrası görüntüleme yapılamadan ex olduğu için değerlendirmeye alınamadı, 94 hasta üzerinden değerlendirildiğinde, hastaların %20,2'sinde komplikasyon izlendi. Yu ve ark.⁸⁵'nin yaptığı sadece HSK hastalarının incelendiği 50 hastalık çalışmada 12 hastada (%24) oranında radyolojik biliyer komplikasyon gelişti. 9 hastada biliyer dilatasyon görüldü ve dilatasyon yeri 7 hastada TARE alanı ile aynıydı. Bu hastaların 3'ünde tümör progresyonuna dair kesin bir kanıt olmaksızın gözle görülür biliyer dilatasyon görüldü ve sadece iki hastada biliyer drenaj için müdahale gerekti. 3 hastada işlem sonrası bilioma görüldü fakat bu hastaların 3'üne de daha önce TAKE uygulanmıştı. Sangro⁸⁶ ve ark.'nın primer ve sekonder karaciğer malignitesi olan 327 hastalık çalışmasında, 3'ünde (%1) drenaj gerektiren büyük bilomlar gelişirken, asemptomatik biliyer nekroz ve striktürler sırasıyla %3,9 ve %2,4'ünde gözlenirken diffüz biliyer darlıklara yol açan iskemik kolanjit sadece bir kez oldu. Biliyer komplikasyonlar, HSK'a göre metastatik hastalıkta daha yaygındı. Atassi ve ark.'nın⁵⁶ çalışmasına göre bizim çalışmamızda biliyer komplikasyon oranı daha yüksek (%20,2) saptandı. Bunların 9'unda safra yollarında genişleme, 14'ünde kolesistit bulguları görünümü lehine bulgular izlendi. Bu hastaların 1'ine safra yolu genişlemesinden dolayı PTK takılarak müdahale edilmişti fakat bu hastanın eş zamanlı hastalık progresyonu da olduğu için safra yolundaki genişlemenin işleme sekonder mi yoksa bası etkisine mi bağlı olduğunun ayrımının yapılması güçtür. 2 hastada hem safra yolunda genişleme hem kolesistit bulguları eş zamanlı izlendi. Kolesistit gelişen hastalardan birinde işlem öncesinde safra kesesinde adenomyomatozis mevcuttu, bir diğerinde ise kese duvarına invazyon, başka bir hastada ise eş zamanlı abse formasyonu mevcuttu. Kolesistit bulguları izlenen 2 hastanın ardışık görüntülemelerinde bu bulgunun kaybolduğu izlendi. Görüntüleme bulguları

incelendiğinde safra yolunda oluşan fokal dilatasyonların lezyon atrofisine sekonder geliştiği düşünüldü.

Safra kesesinin sağ hepatic arterden çıkan sistik arter ile beslendiği bilinmekte olup kolesistit gelişen hastaların komplikasyon oranı ayrıca ele alındığında safra yolu dilatasyonu olan hastalarla veya biliyer komplikasyon gelişmeyen hastalarla arasında anlamlı fark saptanmadı. Kolesistit gelişen ve safra yolu dilatasyonu olan hastaların yerleşimi periferik ve santral olmasına göre ayrıca ele alındığında yine anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, tümör lokalizasyonunun biliyer komplikasyon açısından uyarıcı bir nitelikte olmadığını kanıtlamaktadır. Literatürde bu açıdan yapılan bir çalışmaya rastlanmadı.

Geschwind ve ark.'nın⁸³ çalışmasında hastaların %33'üne ikinci kez radyoembolizasyon işlemi uygulanmış idi. İşlem uygulanan tüm lezyonların lezyonların %47'si karaciğer sağ lobunda, %9'u sol lobunda, %44'ü ise bilobar idi. Salem ve ark.'nın⁸ çalışmasında lezyonların %48'i bilobar, %52'si unipolar olarak sınıflandırılmıştı. Bizim çalışmamızda ise hastaların %37,2'sine ikinci kez işlem uygulanmış olup lezyonların %70'si sağ, %29,3'ü sol lokalizasyonlu olup bilobar işlem uygulanmamıştı. Çalışmamızda sadece bir kez işlem gören hastaların % 22'sinde, iki kez işlem görenlerin % 20'sinde safra yolu komplikasyonu saptandı; fakat bu fark anlamlı saptanmadı, ikinci işlemin biliyer komplikasyon açısından güvenli olup riski artırmadığı sonucuna varıldı.

NASH olan hastalarda komplikasyon oranı diğer etyolojilere göre daha düşük saptandı. Literatürde buna benzer çalışmaya rastlanamadı. Daha önce NASH olan hastaların sağkalımının daha düşük saptandığından bahsetmiştik, NASH hastalarında daha kısa sağkalımları olması nedeniyle biliyer komplikasyon açısından uzun dönem görüntüleme elde edilemediğinden dolayı safra yolu komplikasyon oranları daha düşük saptanmış olabilir.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tümör boyutları, hepatopulmoner şant oranı, işlemden önceki CHILD skorlamaları, işlem öncesinde portal ven trombozu olup olmadığı gibi veriler ile safra yolu komplikasyonu arasında ilişkiye bakıldığında ise anlamlı fark saptanmadı. CHILD skoru arttıkça mortalitenin artması fakat safra yolu komplikasyonunun artmaması, mortalitenin komplikasyon ilişkili olmadığını desteklemektedir.

TAKE ve TARE'nin etkinlik çalışmalarında ikisi arasında hayatta kalma avantajı gösterilmese de, radyoembolizasyon hastaları daha düşük toksisite ve daha uzun progresyonsuz sağkalıma sahiptir.⁸⁷ Çalışmalarda eksternal ışın radyasyonu, karaciğer transplantasyonu, TAKE, RF ablasyonu ve intraarteriyel kemoterapi ile ilişkili tedaviyle ilişkili biliyer komplikasyonlar bildirilmiş olsa da, Y90 radyoembolizasyonundan sonra spesifik biliyer bulgular hakkında az sayıda çalışma bildirilmiştir.^{55,56,86,87} TAKE ile biloma oluşumu, safra yollarının fokal darlıkları, intrahepatik safra yollarının yaygın dilatasyonu, safra kesesi nekrozu, safra kanalı nekrozu ve kistik arter tıkanıklığı geliştiği deneyimlenmiştir.^{88,89}

Tohme ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ve cinsiyetin mortalite üzerinde etkisi izlenmezken tümör boyutu arttıkça mortalitede artış izlendi.⁹⁰ Çalışmamızda, ex olan hastaların hepatopulmoner şant değeri, tümör boyutu ve uygulanan y90 dozu, sağ hastalara göre daha yüksek ve portal ven trombozu olan hastaların mortalitesi daha yüksek saptanırken yaşın mortalite ile ilişkisi çalışmamızda gösterilemedi. Portal ven trombozu olan HSK hastalarının sağkalımı olmayanlara göre daha düşüktür.⁹¹ Aynı zamanda portal ven trombozu olan hastalarda tümör yükünden bağımsız olarak hepatopulmoner şant oranının önemli bir artışa neden olduğu bilinmektedir.⁹² Bizim çalışmamızda da hepatopulmoner şant oranı yüksek olan hastaların mortalitesinin yüksek olmasının nedeni bu durumun portal ven trombozu ile ilişkisinden kaynaklanıyor olabilir. Cinsiyet, lokalizasyon, komplikasyon olup olmaması, işlem öncesi sistemik kemoterapi alıp almaması ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Etiyolojik açıdan incelendiğinde NASH olan hastaların mortalitesi daha yüksek saptandı. Piscaglia ve ark.⁹³ tarafından NASH ile ilişkili HSK hastalarında yapılan bir çalışmada da, malign kitle daha büyük, histolojik davranış daha infiltratif ve sağkalım HCV ile ilişkili HCC vakalarındakinden daha kısaydı. Dyson ve ark.'nın⁹⁴ yaptığı çalışmada ise NAYKH ile ilişkili HSK'li hastalar daha yaşlı olmalarına ve kanserleri sürveyans ile daha az sıklıkla saptanmasına rağmen, sağ kalımları diğer etiyolojilere benzer saptandı.

Ex olan hastalarda 1. işlem öncesi, 1. işlem sonrası 15. gün ve 3. ay GGT değerleri sağ kalanlara göre daha yüksek saptandı. Daha önce GGT ile safra yolu komplikasyonu arasında ters bir ilişki saptanmış idi, mortalite açısından bakıldığında ise GGT değeri yüksek olan hastaların daha mortal seyrettiği sonucuna varıldı. Bu durum

komplike olan hastaların mortalite ile ilişkisi olmadığını destekler bir bulgudur. Meyer ve ark.'nın⁹⁵ yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde laboratuvar toksisitesi olarak kabul edilen GGT artışı azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Ex olan hastaların GGT'ye benzer şekilde 1. işlem sonrası 15. gün ve 3. ay total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri ve 1. işlem öncesi AST ve 1. işlem sonrası 15. Gün AST değerleri sağ kalanlara göre daha yüksekti. 1. işlem sonrası 3. ay, 2. işlem öncesi, 2. işlem sonrası 15. gün ve 3. ay albümin ex olan hastalarda daha düşük bulundu. Bunların hepsi agresif hastalığı ve dekompanse hastalığı olan hastaların daha mortal seyrettiğini göstermektedir.

Atassi ve ark.'nın⁵⁶ yaptığı çalışmada sistemik kemoterapi alan hastalarda safra yolu etkilenmesinin daha fazla olduğu gösterilmişti fakat bizim çalışmamızda hasarın kemoterapi ile ilişkisi gösterilemedi, bu durum Atassi ve ark.'nın çalışmasında sistemik kemoterapi alan hastaların daha çok karaciğer metastazı olan HSK dışı malignitelerden oluşması ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda, biliyer komplikasyonların tümör yanıtı ile ilişkisi gösterilememiştir. Sangro ve ark.'nın⁸⁶ yaptığı çalışmada daha iyi tümör yanıtının, daha yüksek Y90 dozu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Tümör yanıtının iyi olması yani yüksek Y90 ile etkin tedavi uygulanması, safra yollarının daha fazla hasarlanacağı anlamına gelmemektedir. Çalışmamızda safra yolu komplikasyonu olan hastaların birinci işlemde ortalama Y-90 dozunun, komplikasyon olmayanlara göre daha düşük olduğu saptandı. Bu ilişki 2. işlemde saptanmadı. Yu ve ark.'nın⁸⁵ yaptığı çalışmada da daha yüksek dozda Y90 maruziyeti ile ilişkili biliyer komplikasyonlar minimal saptandı.

Çalışmamızda prednizolon verilmesinin, TARE sonrası biliyer komplikasyon profilaksisi için etkisi olmadığı izlendi. Steroidin, postradyoembolizasyon semptomlarını minimize ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{55,56,88,89} Fakat biliyer komplikasyona olan etkisi üzerine yapılan bir analize literatürde rastlanmadı.

Ek olarak, çalışmamızdaki bazı hastalarda TARE, köprüleme tedavisi olarak kullanılmış olup 2 hastada işlemten sonra lobektomi şansı doğmuş, 6 hasta ise karaciğer transplantasyonu olmuştu. TARE uygulanan hastalardan biri transplante karaciğere sahipti ve nakledilen karaciğerde gelişen HSK'a işlem uygulanmıştı. Safra kesesi duvarında kalınlaşma olup aynı zamanda hastalığı progrese olan, yeni portal ven trombozu gelişen 1 hastaya daha sonra TIPS uygulanmıştı. 2 hastada tam yanıt alınmış

fakat işlemiden sonra 1'er yıl ara ile SVO nedeniyle ex olmuşlardı. Stabil yanıt alınan 3 hastada, tam yanıt alınan 12 hastada, parsiyel yanıt alınan 19 hastada ya yeni gelişen odaklar saptanmış ya da daha önce var olan diğer intrahepatik metastazlarda progresyon izlenmişti.

TARE sonrası gelişen biliyer komplikasyonlar hakkında az çalışma olmasına ek olarak bu çalışmaların hepsinde primer ve metastatik tüm karaciğer maligniteleri değerlendirilmiştir, izole olarak HSK'nın ele alındığı ve toksisitenin değil, sadece biliyer komplikasyonların incelendiği bir çalışma literatürde tespit edilemedi. Bu açıdan bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.

Y-90 mikroküre terapisi ile klinik deneyimler artmasına rağmen, toksisite ve komplikasyonları etkileyen faktörler hala net bir şekilde tanımlanmamıştır. Bu konuda, özellikle sıklığı giderek artan HSK hastalarına yönelik daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tümörlere ulaşmayan Y-90 mikrosferlerin neden olduğu hasarın etkisi iddia edildiği gibi düşük olsa da TARE uygulanan HSK hastalarında bazı biliyer komplikasyonlar görülmektedir. Çalışmamızda bu durum daha çok safra yollarında genişleme ve safra kesesi duvar kalınlığında artış, ödem veya radyolojik kolesistit şeklinde kendini gösterdi.

Komplikasyonlar radyolojik olarak tespit edildi. Çalışmamız retrospektif olduğu için safra yolu komplikasyonu olan hastaların sağ üst kadranda ağrısı, ateş gibi klinik şikayet ve bulgular değerlendirilemedi.

NASH'e sekonder HSK gelişen hastalarda daha az, HBV'ye sekonder HSK gelişen hastalarda ise daha fazla biliyer komplikasyon izlendi. Literatürde komplikasyon ve etyoloji arasındaki ilişkinin incelendiği bir alt grup analizine rastlanamadı.

Tekrarlayan radyoembolizasyon, çalışmamızdaki HSK hastalarında safra yolu komplikasyonunu artırmadı.

TARE uygulanan HSK hastalarında işlem sonrasında (özellikle 15. gün verilerinde belirgin olmak üzere) total bilirubin, direkt bilirubin, GGT değerlerinde artış albümin değerinde azalma izlendi, fakat bu değişikliklerin safra yolu komplikasyonu ile ilişkisi gösterilemedi. Bu durum daha çok hastalığın seyri lehine değerlendirildi.

Tümörlerin işlem sonrası yapılan yanıt değerlendirmelerinin (stabil yanıt, parsiyel yanıt, tam yanıt veya progresyon) safra yolu komplikasyonu ile ilişkisi gösterilemedi.

Profilaktik prednizolon verilmesinin, TARE sonrası biliyer komplikasyonu azaltmadığı saptandı. Hastaların hiçbirinde profilaktik ursodeoksikolik asit kullanımı yoktu, bu durum yeni yapılacak çalışmalar için fikir verir nitelikte olabilir.

Safra yolu komplikasyonu gelişen hastaların beklenenin aksine işlem sonrası GGT değerlerinin ve işlemde uygulanan Y-90 dozunun düşük olması komplikasyonu öngörmek için yol gösterici nitelikte olmamıştır.

Bu çalışma, HSK hastalarında TARE sonrası biliyer komplikasyonlar ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmalardan biridir.

7. KAYNAKLAR

1. **Okuda K.** Epidemiology of primary liver cancer. In: Primary Liver Cancer in Japan, Tobe, T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo, **1992**.
2. **Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM.** Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? *Clinicopathologic analysis. Mod Pathol*, **2014**; 27:420.
3. **Le Bail B, Bernard PH, Carles J, et al.** Prevalence of liver cell dysplasia and association with HCC in a series of 100 cirrhotic liver explants. *J Hepatol*, **1997**; 27:835.
4. **Kojiro M, Roskams T.** Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules, *Semin Liver Dis*, **2005**; 25:133.
5. **Singal AG, Lampertico P.** Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *Jhep*, **2019**; 8:25.
6. **Golfieri R, Pettinato C, Cappelli A.** Transarterial radioembolization using yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma: a review on clinical utility and developments. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **2014**; 163.
7. **Liu DM, Salem R, Bui JT, et al.** Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol*, **2005**; 16:911-935.
8. **Salem R, Lewandowski RJ, Kulik et al.** Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, **2011**; 140:497-507.
9. **Salem R, Parikh P, Atassi B, et al.** Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am. J. Clin. Oncol.* **2008**; 31:431-438.
10. **Ibrahim SM, Nikolaidis P, Miller FH, et al.** Radiologic findings following y90 radioembolization for primary liver malignancies. *Abdom Imaging*, **2008**.
11. **Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al.** Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology*, **2021**; 73(1):158.

12. **Kanwal F, Singal AG.** Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*, **2019**; 157:54.
13. **Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al.** Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*, **2017**; 109.
14. **Singal AG, Lampertico P, Nahon P.** Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*, **2020**; 72:250.
15. **Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al.** The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* **2017**; 3:1683.
16. **Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al.** Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*, **2007**; 317:121.
17. **Parkin DM.** Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[No. 155]. Lyon: IARC Press, **2002**.
18. **Massarweh NN, El-Serag HB.** Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*, **2017**; 24:107.
19. **Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M.** Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer*, **2018**; 142:2471.
20. **Beasley RP.** Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **1988**; 61:1942.
21. **Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al.** The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, **2006**; 43:1303.
22. **Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, et al.** Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2007**; 5:938.
23. **Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al.** The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, **2010**; 51:1972.

24. **Ioannou GN, Green P, Kerr KF, Berry K.** Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol*, **2019**; 71:523.
25. **Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, et al.** Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis*, **1996**; 17:1317.
26. **Kansagara D, Papak J, Pasha AS, et al.** Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*, **2014**; 161:261.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, **2018**; 69:182.
28. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **2018**; 68:723.
29. **Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al.** Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **2018**; 68:723.
30. **Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, Sirlin CB.** 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *RadioGraphics*, **2017**; 37(7):1994-2017.
31. **Vanboeckrijck M, Klöppel G.** Incidence and morphology of liver metastasis from extrahepatic malignancies to cirrhotic livers. *Zentralbl Pathol*, **1992**; 138:91.
32. **Borzio M, Borzio F, Macchi R, et al.** The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. *J Hepatol*, **1994**; 20:117.
33. **Tsou MH, Lin YM, Lin KJ, et al.** Fine needle aspiration cytodiagnosis of liver tumors. Results obtained with Riu's stain. *Acta Cytol*, **1998**; 42:1359.
34. **Forner A, Reig M, Bruix J.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, **2018**; 391:1301.
35. **Kim HC.** Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*, **2017**; 23(2):109-114.

36. **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.
37. **Merkel C, Montagnese S, Amodio P.** Functional anatomy of liver circulation. *Functional Molecular Imaging in Hepatology*. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers, **2012**:3-13.
38. **Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA.** Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, **1965**; 93:200-208.
39. **Liu MT, Li SH, Chu TC, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, Pi CP, Huang CC, Lin JP.** Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol*, **2004**; 34:532-539.
40. **Fox RA, Klemp PFB, Egan B, Mina LL, Burton MA, Gray BN.** Dose distribution following selective internal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **1991**; 21:463-467.
41. **Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao J, et al.** Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **2012**; 56:464-473.
42. **Tarhan ÖR.** Erişim: (<https://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas-anatomisi-embriyolojisi-gelisimi>) Erişim tarihi: 17.07.2021
43. **Nelson TM, Pollak R, Jonasson O, et al.** Anatomic variants of the celiac, superior mesenteric, and inferior mesenteric arteries and their clinical relevance. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, **1988**; 1:75-91.
44. **Yamamoto K, Shiraki K, Deguchi M.** Diagnosis of hepatocellular carcinoma using digital subtraction imaging with the contrast agent, Levovist: comparison with helical CT, digital subtraction angiography, and US angiography, **2002**; 9(4):789-92.
45. **Guney İB, Ballı HT.** Radioembolization: Patient Selection and Planning, *Nucl Med Semin*, **2019**; 5:107-116.
46. **Hamami ME, Poeppel TD, Muller S, Heusner T, Bockisch A, Hilgard P, et al.** SPECT/CT with ^{99m}Tc-MAA in radioembolization with ⁹⁰Y microspheres in patients with hepatocellular cancer. *J Nucl Med*, **2009**; 50(5):688-9210.

47. **Pasciak AS, Bourgeois AC, McKinney JM, Chang TT, Osborne DR, Acuff SN, et al.** Dynamic role of radioembolization and (90)Y PET/CT. *Front Oncol*, **2014**; 4:38.
48. **Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Kulik L, et al.** Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2007**; 30(4):571-9210.
49. **Salem R, Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Ibrahim S, et al.** Technical aspects of radioembolization with 90Y microspheres. *Tech Vasc Interv Radiol*, **2007**; 10(1):12-29.
50. **Rode A, Bancel B, Douek P, et al.** Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr*, **2001**; 25:327-336.
51. **Gulec SA, Fong Y.** Yttrium 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg*, **2007**; 142:675-682.
52. **Wong CY, Salem R, Qing F, et al.** Metabolic response after intraarterial 90Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, **2004**; 45:1892-1897.
53. **Young JY, Rhee TK, Atassi B, et al.** Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, **2007**; 18:1375-1382.
54. **Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al.** Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*, **2008**; 112:1538-1546.
55. **Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al.** Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol*, **2009**; 20:1121-1130.
56. **Atassi B, Bangash AK, Lewandowski RJ, et al.** Biliary sequelae following radioembolization with yttrium-90 micro-spheres. *J Vasc Interv Radiol*, **2008**; 19:691-697.
57. **Nakanuma Y, Hosono M, Sanzen T, Sasaki M.** Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microcirc Res Tech*, **1997**; 38:552-570.

58. **Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, et al.** Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2009**; 74:1494-1500.
59. **Jakobs TF, Saleem S, Atassi B et al.** Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90-yttrium microspheres. *Dig. Dis. Sci.* **2008**; 53:2556-2563.
60. **Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al.** Radiation lobectomy, preliminary findings of hepatic volumetric response to lobaryttrium-90 radioembolization. *Ann. Surg. Oncol.* **2009**; 16:1587-1596.
61. **Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, Sangro B.** Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*, **2013**; 57(3):1078-1087.
62. **Gray BN, Burton MA, Kelleher D, Klemp PB, Matz L.** Tolerance of the liver to the effects of Yttrium-90 radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **1990**; 18:619-623.
63. **Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, McNeillie, Kennedy AS.** Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: The tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *Journal of Translational Medicine*, **2007**.
64. **Salem R, Thurston KG.** Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol*, **2006**; 17:1251-1278.
65. **Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, et al.** Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol*, **2007**; 102:1216-1220.
66. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al.** 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.
67. **Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, **2009**; 45:228.
68. **Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al.** A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*, **2009**; 1920-1928.

69. **Bilbao JI, de Martino A, de Luis E et al.** Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **2009**; 32:727-736.
70. **Campbell AM, Bailey IH, Burton MA.** Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy, *Phys. Med. Biol.* **2001**; 46(2):487-498.
71. **Sarfaraz M, Kennedy AS, Lodge MA, Li XA, Wu X, Yu CX.** Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. *Med. Phys.* **2004**; 31(9):2449-2453.
72. **Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al.** Safety and efficacy of ⁹⁰Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*, **2007**; 47:71-81.
73. **Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al.** Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a Phase 2 study. *Hepatology*, **2013**; 57:1826-1837.
74. **Bialecki ES, Di Bisceglie AM.** Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **2005**; 17:485-489.
75. **Okuda K.** Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatobiliary carcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol.* **2002**; 17:401-405.
76. SEER Cancer Statistics Review 1975-2012: Section 14 Liver and Intrahepatic Bile Duct. Available online: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/results_merged/sect_14_liver_bile.pdf
77. **Sangro B, D'Avola D, In˜arrairaegui M, Prieto J.** Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Exp Opin Pharmacother*, **2011**; 12:1057-1073.
78. **Kennedy A, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C.** Pathologic response and microdosimetry of ⁹⁰Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2004**; 60:1552-1563.
79. **Mantry PS, Mejia A, Shahin I, et al.** Selective internal radiation therapy using yttrium 90 resin microspheres in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *J Gastrointest Oncol.* **2017**; 8(5):799-807.
80. **Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, Hendler AL, Goin JE.** Treatment of Nonresectable Hepatocellular Carcinoma with Intrahepatic⁹⁰ Y-Microspheres. *Journal of Nuclear Medicine*, **2000**; 41(10):1673-1681.

81. Akkiz H, Carr BI, Yalçın K, Guerra K, Kuran V, Altıntaş S, Doran, F. Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Aggressiveness Factors in Turkish Patients. *Oncology*, **2017**; 94(2):116-124.
82. Lau WY, Ho S, Leung TWT, Chan M, Ho R, Johnson PJ, Li AKC. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, **1998**; 40(3):583-592.
83. Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, Goin JE. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, **2004**; 127(5):194-205.
84. Sakamoto I, Iwanaga S, Nagaoki K, et al. Intrahepatic biloma formation (bile duct necrosis) after transcatheter arterial chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol*, **2003**; 181:79-87.
85. Yu J, Park HC, Lim DH. Do Biliary Complications after Hypofractionated Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma Matter?, *Cancer Res Treat*. **2016**; 48(2):574-582.
86. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JI, Coldwell DM, Flamen P, Sharma RA. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology*, **2017**; 66(3):969-982.
87. Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **2013**; 11(6):604-611.
88. Kim HK, Chung YH, Song BC, et al. Ischemic bile duct injury as a serious complication after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol*, **2001**; 32:423-427.
89. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*, **2000**; 231:487-499.
90. Tohme S, Bou Samra P, Kaltenmeier C, Chidi AP, Varley PR, Tsung A. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide 10-Year Experience. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **2018**; 29(7):912-919.
91. Quirk M. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World Journal of Gastroenterology*, **2015**; 21(12):3462.

92. **Powerski MJ, Erxleben C, Scheurig-Münkler C, Geisel D, Heimann U, Hamm B, Gebauer B.** Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization. *European Journal of Radiology*, **2015**; 84(2):201-207.
93. **Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al.** Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (hcc) in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study. *Hepatology*, **2015**; 63:827-38.
94. **Dyson J, Jaques B, Chattopadyhay D, Lochan R, Graham J, Das D, Reeves HL.** Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *Journal of Hepatology*, **2014**; 60(1):110-117.
95. **Meyer C, Pieper C, Ahmadzadehfar H, Lampe NA, Matuschek EME, Maschke TA, Schild, H.** Yttrium-90 radioembolization of unresectable hepatocellular carcinoma – a single center experience. *OncoTargets and Therapy*, **2017**; 10:4773-4785.
96. **Braat MNGJA, van Erpecum KJ, Zonnenberg BA, van den Bosch MAJ, Lam MGEH.** Radioembolization-induced liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **2017**; 29(2):144-152.