

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI



HEPATOSELLÜLER KARSİNOM
TEDAVİSİNDE, İLAÇ YÜKLENEBİLEN
PARTİKÜLLER İLE TRANSARTERYEL
KEMOEMBOLİZASYON

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET KAPLAN

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. MURAT CANTAŞDEMİR

İSTANBUL – 2015

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük yardım ve desteklerini gördüğüm tez danışmanım, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Murat CANTAŞDEMİR'e, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İsmail MİHMANLI'ya, yine yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım Sayın Doç. Dr. Fatih GÜLŞEN ve Sayın Uzm. Dr. Ahmet BAŞ'a, istatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Sayın Emire BOR'a ve eğitimime katkıda bulunan diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Dr. Ahmet KAPLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ	3
2.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi	3
2.1.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi.....	4
2.1.2.1. Çölyak Trunkus.....	4
2.1.2.2. Hepatik Arter	5
2.1.2.3. Portal Ven (PV)	6
2.1.2.4. Hepatik Venler	7
2.1.3. Lenfatik Drenaj	7
2.1.4. Karaciğerin Nöral İnnervasyonu.....	8
2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM.....	8
2.2.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri	10
2.2.1.1. Direkt Batın Grafisi.....	10
2.2.1.2. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi	10
2.2.1.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	11
2.2.1.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	12

2.2.1.5. Hepatik Arteriyografi.....	13
2.2.1.6. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi	14
2.2.2. Evreleme Sistemleri	15
2.2.3. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi.....	17
2.2.3.1. Cerrahi Tedavi	17
2.2.3.2. Sistemik Tedavi	18
2.2.3.3. Radyolojik Tedavi Yöntemleri	20
2.2.3.3.1. Perkütan / Transkütan Yöntemler.....	20
2.2.3.3.1.1. Perkütan Etanol Enjeksiyonu (PEE)	20
2.2.3.3.1.2. Radyofrekans Ablasyon (RFA).....	21
2.2.3.3.2. Transkateter Tedavi Yöntemleri	22
2.2.3.3.2.1. Transarteryel Kemoterapi (TAK).....	22
2.2.3.3.2.2. Transarteryel Radyoembolizasyon (TARE).....	23
2.2.3.3.2.3. Transarteryel Embolizasyon (TAE)	23
2.2.3.3.2.4. Transarteryel Kemoembolizasyon (TAKE)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	54
7. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	55
8. KAYNAKLAR	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Child- Pugh Sınıflaması (Child A:5-6, Child B:7-9, Child C:10 ve fazlası)....	17
Tablo 2. Karakteristik özelliklerin genel dağılımları.....	31
Tablo 3. Mortaliteye göre değerlendirmeler	32
Tablo 4. Cinsiyetlere Göre Sağkalım Analizi	35
Tablo 5. Yaşlara Göre Sağkalım Analizi	36
Tablo 6. Tedavi Öncesi Lezyon Boyutuna Göre Sağkalım Analizi	37
Tablo 7. Lezyon Sayısına Göre Sağkalım Analizi.....	38
Tablo 8. m-RECIST'e Göre Sağkalım Analizi	40
Tablo 9. Çalışmamız ile Literatürün Sağkalım Oranlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 10. Literatür ve Çalışmamızın Tedaviye Cevap Yönünden Karşılaştırılması	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisi.....	4
Şekil 2. Hepatik arter varyasyonları	6
Şekil 3. BCLC evreleme sistemine göre HSK tedavi algoritması	16
Şekil 4. BCLC evrelemesi	16
Şekil 5. HSK tedavisinde m-RECIST Kriterleri	30
Şekil 6. m-RECIST dağılımı.....	32
Şekil 7. Lezyon boyutu ve lezyon sayısına göre dağılım	33
Şekil 8. Mortalite dağılımı	34
Şekil 9. Genel Sağkalım analizi	35
Şekil 10. Cinsiyetlere Göre Sağkalım Grafiği	36
Şekil 11. Yaşlara Göre Sağkalım Grafiği	37
Şekil 12. Tedavi Öncesi Lezyon Boyutuna Göre Sağkalım Grafiği.....	38
Şekil 13. Lezyon Sayısına Göre Sağkalım Grafiği	39
Şekil 14. m-RECIST kriterlerine Göre Sağkalım Grafiği.....	41

KISALTMALAR LİSTESİ

AFP	: Alfa-feto protein
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat transaminaz
BCLCSS	: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CLIP	: Cancer of the Liver Italian Program
DCP	: Des gamma karboksi protrombin
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
HA	: Hepatik Arteryografi
HSK	: Hepatoselüler Karsinom
INR	: International Normalized Ratio
KC	: Karaciğer
KKH	: Kronik Karaciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
LITT	: Lazerle İndüklenen Termoterapi
MKT	: Mikrodalga Koagülasyon Terapi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PEE	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
PS	: Performance Status
PTZ	: Protrombin Zamanı
PV	: Portal Ven
PVA	: Polivinil Alkol
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi

M-RECIST :Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RFA : Radyofrekans Ablasyon

SMA : Süperior Mezenterik Arter

TAE : Transarteryel Embolizasyon

TAK : Transarteryel Kemoterapi

TAKE : Transarteryel Kemoembolizasyon

TARE : Transarteryel Radyoembolizasyon

US : Ultrasonografi

VKI : Vena Kava İnferior

ÖZET

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TEDAVİSİNDE, İLAÇ YÜKLENEBİLEN PARTİKÜLLER İLE TRANSARTERYEL KEMOEMBOLİZASYON

Amaç: Hepatosellüler karsinom (HSK) tanısı alan uygun olgu gruplarında, ilaç yüklenebilen partiküllere (DEB) Doksorubisin (DOX) yükleyerek yapılan Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinin etkinliğini ve sağkalıma etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2011-Nisan2014 tarihleri arasında ilaç yüklenebilen partiküllere (DEB) Doksorubisin (DOX) yükleyerek TAKE tedavisi (DEB-DOX TAKE) uygulanan 16'sı erkek, 8'i kadın, toplam 24 olgu çalışmamıza dahil edildi. İlaç yüklenebilen partikül olarak DC Bead (Biocompatibles, UK) kullanıldı. Kullanılan Doksorubisin dozu ortalama 70 mg idi (min:50-max:100). 13 olguda 100-300µm, 8 olguda 70-150µm ve 3 olguda 70-150/100-300µm boyutlarındaki partiküller kullanıldı. Olguların ortalama yaşı 58,50±9,25 (min: 36, max: 72) idi. Olguların, işlem öncesi standart prosedürlerden sonra abdominal aortografileri, selektif çölyak ve SMA anjiyografileri yapılarak selektif veya süperselektif olarak DEB-DOX TAKE işlemleri yapıldı. Olgu takipleri ve tedavi etkinliği m-RECIST kriterlerine uygun olarak yapıldı ve değerlendirildi.

Bulgular: Kümülatif sağkalım oranları 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıl için sırasıyla; %82.91, %58.14 ve %25.14 olarak saptandı. Tümör boyutuna, tümör sayısına, yaşa, cinsiyete, tedavi sonrası tümör cevabına göre yapılan gruplandırmada, gruplar arasında sağkalım sürelerinde anlamlı farklılıklar saptandı. Olgulardan en uzun yaşayan 40. ayda takipte olup, en kısa yaşam süresi 3 aydı. İşlem başarısı % 100 olarak gerçekleşti. Hiçbir olguda hayatı tehdit eden komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Uygun HSK olgularında DEB-DOX TAKE tedavisi, yaşam süresine ve kalitesine olumlu katkıları olan, yan etkisi oldukça az, olgular tarafından kolay tolere edilebilen etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler:

Hepatosellüler Karsinom, DEB-DOX, DCBead,Transarteriyel Kemoembolizasyon

ABSTRACT

TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH DOXORUBICIN-ELUDING BEADS

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the efficiency and survival outcome of “transarterial chemoembolization with Doxorubicin loaded microspheres (DEB-DOX TACE)” therapy in in-operable patients with HCC.

Materials and Methods: From April 2011 to april 2014, 24 patients (16men, 8 women) with HCC were treated with DEB-DOX TACE. DCBeads (Biocompatibles, UK) were used as microspheres that can be loaded by Doxorubicin. 70 mg Doxorubicin were used (min:50mg, max:100mg). In 13 cases 100-300µm, in 8 cases 70-150µm, and in 3 cases 70-150/100-300µm sized microspheres were used. The mean age of the patients were 58,50±9,25 (min:36 max:72). After abdominal aortagraphy, selective celiac and superior mesenteric angiographies, and microcatheterization DEB-DOX TACE was performed as a selective and/ora superselective manner. Patient follow-up and treatment efficacy was performed and evaluated according to m-RECIST criteriaes.

Results: The cumulative survival rates are established for 1year, 2 years and 3 years as 82.91%, 58.14%, and 25.14% respectively. The patients were classified according to tumor size, tumor count, Child classification, age, sex, tumor response and significant differences were determined between the groups. The longest living patient is on 40th month and still at follow up. The shortest survival time was 3 months. The procedural success was 100%. None of the patients developed life-threatening complications.

Conclusion: DEB-DOXTACE with Doxorubisin loaded DC Beads is a kind of treatment which is easily tolerable by the HCC patients, has positive effects to survival time and quality of life and has very few side effects.

Keywords: HCC, Transarterial Chemoembolization, DC Bead, DEB-DOX TACE

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HSK, yaklaşık %80 oranında kronik karaciğer hastalığı (KKH) zemininde ortaya çıkan ve KC'nin en sık görülen primer malign tümörüdür. Son zamanlarda KKH'deki artışa paralel olarak görülme sıklığı artmaktadır.¹ HSK, dünyada 6. sıklıkta görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada yer almaktadır.² HSK insidansı 65 yaş ve üstünde 1963 yılında 100.000 kişide 14 iken, 1999 yılında bu sayı 100.000 de 18,1 kişiye yükselmiştir.³ Gelişmekte olan ülkelerdeki insidansı, gelişmiş ülkelerin iki katından daha yüksektir. HSK insidansı Hepatit B ve C'nin yüksek prevelansı nedeni ile Asya ve Afrika'da daha yüksektir.⁴

HSK'nın erken tanısı, prognozda en önemli faktördür. En iyi küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Tanı konulduğunda olguların ancak %10-30'u küratif rezeksiyon veya transplantasyon için uygun olabilmektedir. Multisentrik tümör, ekstrahepatik metastazlar, eşlik eden ileri evre KKH'ye bağlı komorbiditeler nedeniyle, küratif cerrahi tedavi için uygun olgu grubu düşük bir orana inmektedir. Yeterli sayıda ve uygun donör bulunamaması transplantasyon tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır.⁵⁻⁷ Hepatektomi yapılan HSK'lı olgularda 5 yıllık yaşam süresi % 50'nin üzerinde iken, 5 yıllık nüks oranı ise % 70'dir. Tedavi uygulanmayan HSK'lı olgularda ortalama yaşam süresi 3 ay ve 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık % 2'dir.^{8,9} Sistemik tedavi yöntemleri; hormonal tedavi, kemoterapi, biyolojik ve biyokimyasal tedavi, moleküler hedefli tedaviler başlıkları altında değerlendirilebilir. Biyolojik ajan, kemoterapi ve hormon tedavisinin etkili olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Moleküler hedefli tedavilerde amaç anjiogenez inhibisyonu olup, bir multikinaz inhibitörü olan sorafenib ile ilgili yapılan çalışmalar umut vericidir.¹⁰

Cerrahi uygulanamayan olgularda uygulanabilecek etkin tedavi yöntemleri girişimsel radyolojik yöntemler olup, perkütan/transkütan ve transkateter yöntemler başlıkları altında inceleyebiliriz. Perkütan/transkütan tedavileri etanol ve asetik asit enjeksiyonu, RFA, LİTT, MKT, kriyoablasyon, irreversible electroporation (IRE), yüksek yoğunlukta odaklanmış US; transkateter tedavileri ise başlıca TAK, TARE, TAE ve transarteryel kemoembolizasyon (TAKE) alt başlıkları altında incelemek mümkündür.¹¹

TAKE'nin HSK tedavisinde kullanımı ilk defa 1974 yılında bildirilmiş olmasına rağmen, gerçek anlamda HSK tedavisinde yerini alması 1980'lerin başlarında Lipiodol'un (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium) ilaç taşıyıcı özelliğinin ve embolizan etkisinin tarif edilmesinden sonra başlamıştır.^{12,13} Lipiodol'un kemoterapötik ajanlara etkili biçimde bağlandığı, taşıyıcı ve depolayıcı etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Yeni geliştirilen ve ilaç yüklenebilir partikül (DEB) olarak adlandırılan embolizan ajanlar (örneğin; **DC Bead**; Biocompatibles, UK ve **Hepasphere**; Biosphere Medical, USA), yüklenen kemoterapötik maddeyi belirli bir süre kendi içinde tutabilmekte, tümör dokusuna gönderildiğinde haftalar içerisinde yavaş bir şekilde salıvermektedir. Bu sayede daha düşük sistemik toksisite, tümör dokusunda daha yüksek konsantrasyon ve daha etkili tümör kontrolü sağlanması hedeflenmektedir.¹⁴

Bu çalışmada amaç, Doksorubisin (DOX) yüklü DC Bead ile DEB-DOX TAKE tedavi yönteminin etkinliğini araştırmak, olgu yaşam süresi ve kalitesine olan etkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

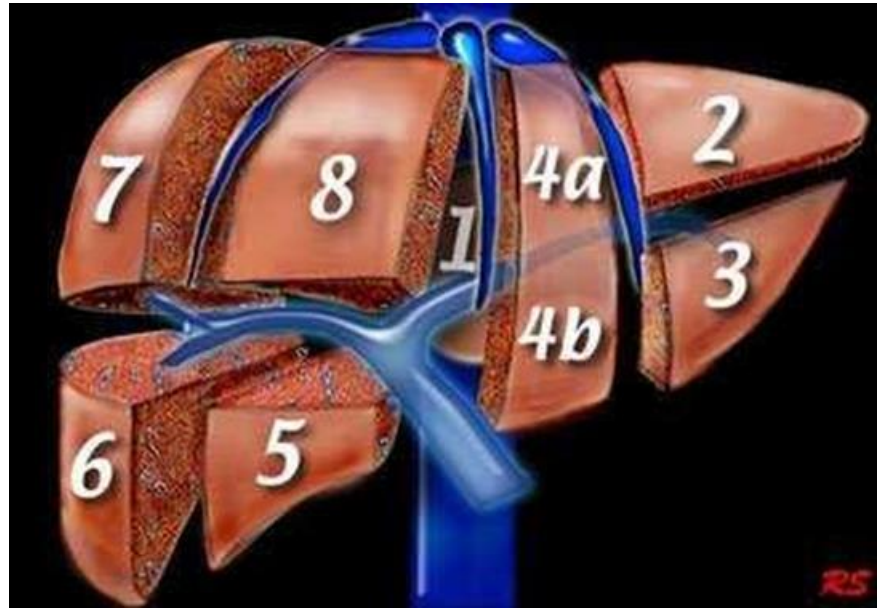
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ

KC, batin sağ üst kadranda yerleşmiş olup vücudun en büyük organıdır. Ağırlığı 1000 ile 2500gram arasında değişir. Diyafragma ile komşu yüzüne fasya diyafragmatika, iç organlar ile komşu viseral yüzüne fasya ventralis denir. Ön tarafta bu iki yüzün birleştiği yere margo inferior adı verilir. Diyafragmatik yüz serbest olup büyük bölümü peritonla örtülüdür. Periton ile örtülü bu bölüm, falsiform ligament aracılığı ile diyafragmaya bağlı iken, diyafragmatik yüzün arkaya bakan ve area nuda olarak adlandırılan peritonsuz bölümü gevşek bağ doku aracılığı ile diyafragmaya yapışmıştır. Viseral yüz sağ böbrek, çıkan kolon, VKİ ve mide ile komşudur. KC'in büyük bölümü peritonla kaplı iken safra kesesi fossası, vena kava sulkusu, ligamentum teres ve ligamentum venozum fissürleri, porta hepatis ve area nuda peritonsuz KC bölümleridir.¹⁵ KC'de, interlobar fissür, ligamentum terese ait fissür ve ligamentum venozuma ait fissür olmak üzere üç adet fissür vardır. KC diyafragmanın alt yüzüne ve karın ön duvarına 6 bağ aracılığı ile tutunur. KC ayrıca peritoneal bir yapı olan omentum minus aracılığı ile mide ve duodenuma bağlıdır.¹⁵ KC'de viseral yüzde sağda sulcus sagitalis dexter ve fissura sagitalis sinister olmak üzere iki oluk bulunur. Bu iki sagital oluşu ortada porta hepatis birleştirir ve viseral yüz dört loba ayrılır. Sulcus sagitalis dexter'in sağında lobus hepatis dexter, fissura sagital sinister'in solunda kalan bölüm lobus hepatis sinister olarak isimlendirilir. Bu iki oluk arasında ve porta hepatisin anteriorunda kalan kısma lobus quadratus, arkasında kalan kısma ise lobus caudatus olarak adlandırılır. Sağ lob sağ hepatik ven ile anterior ve posterior segment olarak iki segmente ayrılır. Sol lob ise sol hepatik ven ile medial ve lateral segment olarak yine ikiye ayrılır. Kaudat lob KC posteriorunda yer alır ve vena kava inferiora drene olur. Posteriorunda vena kava inferior ile komşuluk gösterirken anteriorda ligamentum venozum yer alır. Bu şekilde yapılan anatomik ayırım vasküler ve biliyer anatomiye yansıtmayıp, cerrahi sırasında çok kullanışlı değildir. 1957 yılında Couinaud tarafından, daha pratik ve kullanışlı olan segmental anatomi tanımlanmıştır.

2.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi

KC bu tanımlamaya göre sekiz segmente ayrılır. Segmentler, üç longitudinal ve bir transvers olmak üzere dört düzlemde tarif edilir. Sağ, orta ve sol düzlemler sırası ile

sağ, orta ve sol hepatik venlere paralel uzanır. Düzlemler VKİ'den öne doğru doğrusal tarzdadır. Sol longitudinal düzlem yaklaşık sagittal planda, sağ longitudinal düzlem yaklaşık koronal planda yönelirken, orta longitudinal düzlem yaklaşık iki plan arasındadır. Transvers düzlem sağ ve sol portal pediküllere paraleldir ve aksiyel plandadır. Kaudat lob segment I olarak adlandırılır. Daha sonra numaralama sol lob lateral segmentten başlayarak (segment II ve III), sol lob medial segmente ilerler (segment IV) ve daha sonra sağ lobda segmentler saat yönünde numaralanır (segment V'den VIII'e). Segment IV, IVa (transvers düzlemin kranialinde) ve IVb (transvers düzlemin kaudalinde) olarak iki alt gruba ayrılır. Segment II ve III sol longitudinal düzlemin medialinde, segment IVa ve IVb orta ve sol longitudinal düzlemin arasındadır. Segment V ve VIII orta ve sağ longitudinal düzlemin arasında, segment VI ve VII sağ longitudinal düzlemin lateralindedir. Segment I, II, Va, VII ve VIII transvers düzlemin kranialinde yer alırken segment III, IVb, V ve VI ise kaudalinde yer alır (Şekil 1).^{19,20}



Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisi

2.1.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi

2.1.2.1. Çölyak Trunkus

Çölyak trunkusun hepatik, splenik ve sol gastrik arter olarak üçe ayrıldığı ilk olarak Haller tarafından 1756'da tanımlanmış ve bu anatomi en sık belirlenen çölyak

trunkus yapısı olarak kabul edilmiştir. Çölyak trunkus, yaklaşık olarak 12. torasik vertebra düzeyinde abdominal aortanın anteriorundan çıkar. Çölyak trunkus varyasyonlarında ortaya konulmuş çeşitli sınıflamalar mevcuttur. En basit ve kapsamlı olanı Van Damme ve Bonte'ye aittir. Buna göre hepatic, splenic ve sol gastrik arterler çölyak trunkusun ana dallarını, frenik, orta kolik arter gibi dallar ise kollateralleri oluşturur.

Çölyak trunkusun ana dallarındaki varyasyonlar çeşitlilik gösterir.

- Sağ ve sol hepatic arterler çölyak trunkustan ayrı ayrı çıkabilirler.
- Hepatic, splenic ya da sol gastrik arterlerden biri aortadan ya da SMA'dan çıkıyorsa, geride kalan trunkus, dallarına göre hepatosplenic ya da hepatogastrik trunkus olarak isimlendirilir.
- Her üç dalın da aortadan tek başına çıkması ve çölyak trunkusun oluşmaması da olasıdır.
- SMA'nın çölyak trunkusa katılımıyla, çölyakomezenterik trunkus olarak dört dal birlikte çıkabilir.
- Dallardan birinin SMA'dan kaynaklanması da olası bir varyasyondur.

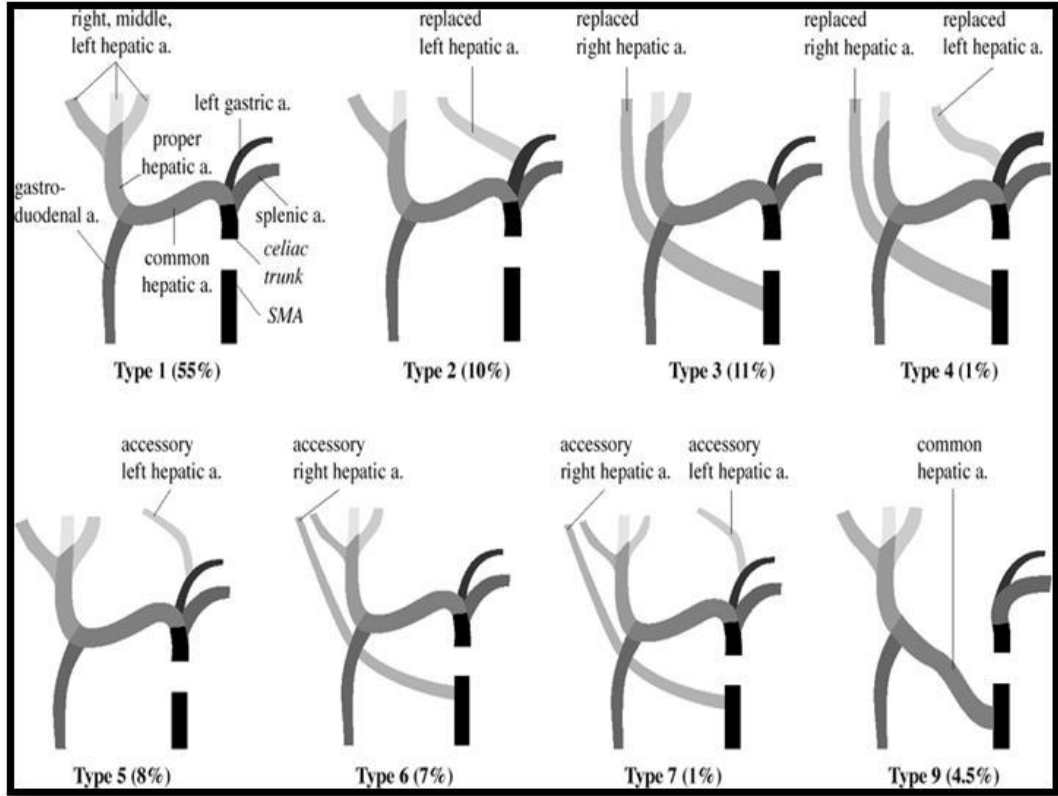
2.1.2.2. Hepatic Arter

En sık rastlanan yapısı ile arteria hepatica communis, gastroduodenal arteri verdikten sonra arteria hepatica propria adını alır ve portal hilus düzeyinde, sağ ve sol hepatic dallarını verir. Hepatic arter radyolojik ve cerrahi açıdan büyük önem taşımasının yanı sıra varyasyonlarının sıklığı ile de dikkat çeker.

- Arteria hepatica communis çölyak trunkusun bir dalıdır. Ancak SMA'dan kaynaklanabilir.
- Arteria hepatica communis aortadan trunkus oluşturmaksızın çıkabilir.
- Sağ ve sol hepatic arter dalları portal hilus düzeyinde, hepatic arterin çölyak trunkustan ayrıldığı noktaya dek, herhangi bir seviyede birbirinden ayrılabilir. Bu ayrılma, gastroduodenal arter ile aynı noktada ya da arteria hepatica communis proksimalinde ise arteria hepatica propria oluşmaz. Ayrılma çölyak trunkus düzeyinde olursa, arteria hepatica communisten sadece hepatic dallardan biri ve gastroduodenal arter oluşur ve yine arteria hepatica propria oluşmaz.

- Sol hepatik arterden orjin alan aksesuar sol gastrik arter varyasyonu bilinmektedir ve bu özellikle kemoembolizasyon ve cerrahi açısından önem taşır.

- Sol gastrik arter ya da SMA'dan kaynaklanan aberran hepatik arterlere sık rastlanır. Sadece SMA'dan çıkan sağ hepatik arter için replaced sağ hepatik arter isimlendirilmesi de kullanılır. Hem SMA, hem de hepatik arterden çıkan sağ hepatik arter varsa SMA'dan çıkan aksesuar olarak isimlendirilir.²¹



Şekil 2. Hepatik arter varyasyonları

2.1.2.3. Portal Ven (PV)

PV, maksimum 1,5 cm çapında, ortalama 7 cm uzunluğunda, total KC kan akımının yaklaşık % 75-80'ini karşılayan (hepatik arter % 25-30'unu karşılar), gastrointestinal traktus, dalak ve pankreasın venöz dönüşünü sağlayan, valvleri olmayan özel bir vendir. Splenik ven ile süperior mezenterik ven (SMV)'in pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşur ve hepatoduodenal ligament içinde oblik seyredip hepatik hilusta karşıya geçerek hepatik arter ve safra yolu arkasında yer alır. PV, KC'de hepatik arter dalları ile birlikte aynı yönde uzanır ve beraber seyrettiği arterle birlikte vena santralise açılır. Portal venin ekstrahepatik dalları posterior süperior

pankreatikoduodenal, koroner sol gastrik, sağ gastrik ve sistik venlerdir. Pankreatikoduodenal venler duodenum ve pankreas başını drene ederler ve portal ven proksimal bölüme açılırlar. Fonksiyonları SMV oklüzyonunda görülür. Porta hepatis'te PV sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır. Sağ dal sağ hepatik lobda anterior ve posterior lobları, sol dal ise sol lob hepatik lobda medial ve lateral segmentleri besleyen segmental dallara ayrılır. KC segmentleri arasında PV'nin segmental dalları arasında anastomoz yoktur. Safra yolu duvarında iki vasküler tabaka vardır. İç submukozal tabaka kapiller pleksustur ve dışta bulunan adventisyal venöz pleksusa drene olur. Safra yolları etrafında adventisyal venöz pleksus ile geniş venöz pleksuslar arasında anastomozlar vardır. Bunlara peribiliyer venöz pleksus adı verilir ve hepatoduodenal ligament içindeki ve pankreas başı çevresindeki venlerle anastomoz yaparlar. Bu anastomozlar PV oklüzyonunda kollateral vasküler yapılar olarak karşımıza çıkar ve portal kavernöz transformasyon olarak bilinir.²²

2.1.2.4. Hepatik Venler

Genel olarak toplumda sağ, orta ve sol olmak üzere üç ana hepatik ven izlenir. Hepatik venler lobüler sinüzoidlerden ayrılan vena santralislerin birleşmesi ile oluşurlar. Valv içermezler ve VKİ'ye drene olurlar. Sağ hepatik ven sağ hepatik lobu drene eder ve en geniş vendir. Sağ lob anterior ve posterior segmentleri arasında yer alır ve VKİ sağ posterior duvarına açılır. Orta hepatik ven sağ hepatik lob ve sol lob medial segmenti arasında yer alır ve VKİ'ye açılmadan önce sol hepatik ven ile birleşir. Sol lob medial segment ile sağ lobu drene eder. Sol hepatik ven ise sol hepatik lob medial ve lateral segmentleri arasında yer alır ve sol lob lateral segmenti drene eder. Orta hepatik ven ile birleşerek VKİ'nin posterior duvarına ortak bir trunkus halinde açılır. Hepatik ve portal ven anjiyografik ayrımı akım yönüne göre yapılır. Hepatik venlerde akım sağ atriuma doğru iken portal venlerde sinüzoidlere doğrudur.^{23,24}

2.1.3. Lenfatik Drenaj

KC'in derinlerinden gelen lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki lenf nodlarına açılırlar. Bunların bir kısmı da safra kesesi boynunun etrafındakiler ile foramen bursa omentalis çevresindeki lenf nodlarına açılır. Hepatik lenf nodlarından çıkan lenf damarları da çölyak nodlarından geçerek ductus torasikus'a açılırlar. Derin lenf nodlarının bir kısmı hepatik venleri takip ederek diafragmadaki foramen vena kava'ya gelirler. Bu lenf damarları süperior frenik nodüllere, buradan da parasternal lenf

nodlarına ve çıkan lenf damarlarında sağ lenfatik trunkusa ve duktus torasikus'a açılırlar. Area nuda'dan kaynaklanan lenf damarları diafragmaya geçer.¹⁵

2.1.4. Karaciğerin Nöral İnnervasyonu

Sempatikleri splenik sinirlerden, parasempatikleri ise sağ ve sol vagus'dan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus'u oluştururlar. Buradan çıkan lifler a. hepatica propria ve v. porta hepatis etrafından plexus hepaticus adı altında KC'ye girer. Sensitif lifler, sempatik liflerle birlikte uzanır ve 8.-11. torakal medulla spinalis segmentlerine gider. Bu nedenle KC'in ağrıları 10. interkostal sinirlerin dağılma alanı ve karnın yukarı bölümünde hissedilir. KC'i örten peritonda sağ nervus phrenicus' un dalları dağılır. Bu nedenle KC peritonundan kaynaklanan ağrı sağ omuzda hissedilir.¹⁵

2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

HSK, genelde KKH zemininde oluşan ve en sık görülen primer malign KC tümörüdür. Sıklığı son yıllarda KKH'deki artışa paralel olarak artmaktadır. HSK dünyada 6. sıklıkta görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada yer almaktadır.¹ Türkiye'deki durum ile ilgili tam bir sayısal veri olmamakla beraber, artan KKH sıklığı ile birlikte HSK insidans ve prevalansının hızla arttığı görülmektedir.

Erkeklerde 4 ila 8 kat daha sık görülür. ABD'de nadir görülmesine rağmen (tüm tümörlerin % 2,5'undan daha az) Orta Afrika, Çin, Japonya ve Güney Doğu Asya'yı içine alan diğer dünya ülkelerinde en sık karşılaşılan malign tümörlerden birisidir. Özellikle orta yaşlı erkeklerde, önemli ölüm nedenlerinden biridir. HSK genellikle sirotik KC'den kaynaklanır ve özellikle kronik hepatit B veya C enfeksiyonu ile yakın ilişkisi vardır. Hepatit B aşısının insidansı azaltması umulmaktadır. HSK riski primer biliyer siroz ve Wilson sirozunda düşük, alkolik sirozlarda ve hemokromatozlarda ise yüksektir. Aflatoksin B1 ve thorotrast maruziyeti, alfa 1 antitripsin eksikliği ve androjen alınması insidansı arttıran diğer etyolojik faktörlerdir. Karın ağrısı, karında kitle, kilo kaybı, KC işlev bozukluğu sık görülen şikayet ve bulgular iken; kanlı asit, akciğer tümör embolisi, sarılık, hepatik veya PV obstrüksiyonu nadiren ortaya çıkan bulgulardır. Eritrositoz, hiperkalsemi, hipoglisemi, hiperkolesterolemi, jinekomasti, feminizasyon ve edinsel porfiriya HSK'nın metabolik etkileridir.²⁵ HSK, tanısı zor bir hastalık olup, tanı için genelde serum markerları ve radyolojik tanı yöntemleri (Dinamik MR, BT, US) yeterli olurken, bazen histolojik doğrulama (örneğin; perkütan biyopsi)

gerekmektedir. HSK'ya yönelik patognomonik semptomların olmaması ve KC'in büyük fonksiyonel rezervi sebebiyle olgular genelde geç tanı almaktadır.

HSK'da, ortalama sağkalım süresi 6-20 ay arasındadır.²⁶ HSK tanısında AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberi kabul görmektedir.²⁷

Rehbere göre bilinen kronik hepatit B veya başka etyolojiye bağlı sirozu olanlarda insidental yada taramalar esnasında KC'de kitle tesbit edilirse; bu kitlenin muhtemelen HSK olduğu vurgulanmaktadır. Böyle bir olguda HSK tanısını koymaya yönelik adımlar kitlenin boyutuna göre yapılandırılmıştır; taramalar esnasında tespit edilen nodül 1 cm'den küçükse 3-6 ayda bir US ile takip edilmeli, 2 yıla kadar nodül boyutunda artma olmazsa, olgu rutin tarama programına alınmalıdır. 1-2 cm nodül tespit edilen sirotik KC'ye yönelik en az iki radyolojik dinamik görüntüleme yöntemiyle (Dinamik MR, BT, US) ileri araştırma yapılmalıdır. En az iki tetkikte tipik görüntü (hipervasküler, portal/venöz fazda washout) mevcut ise, lezyon HSK olarak kabul edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinde tipik görüntü yoksa histopatolojik tanı (biyopsi) gerekmektedir. Nodül 2 cm'den büyükse ve dinamik görüntüleme yöntemlerinde tipik bulgu mevcut ise, HSK tanısı için biyopsi gereksizdir. Alternatif olarak AFP >200 ng/ml üstünde ise de biyopsiye gerek yoktur. Eğer görüntülemelerde vasküler profil karakteristik değilse ya da nodül non-sirotik KC'de tespit edilmişse, biyopsi yapılmalıdır.

AFP gebelikte, fetal KC ve yolksac tarafından üretilen bir glikoproteindir. HSK'nın büyüklüğü, prognozu ve evresi ile AFP miktarı korele değildir. Gebelikte, gonodal tümörlerde, akut ya da kronik viral hepatitlerde yükselebilir. Küçük HSK'ların %40 kadarında AFP normal sınırlarda ölçülür. AFP'nin cut-off değeri >20 mcg/L alındığında HSK içinsensitivitesi:%41-65, spesifitesi:%80-94 arasında değişmektedir.³¹

AFP'nin HSK tanısında özgül olmaması çalışmalarda yeni tanısal serum markerları arayışına yol açmıştır. Araştırılan yeni markerlardan biri de AFP'nin Lens culi naris agglutinin-reaktif fraksiyonu AFP-L3'tür. AFP-L3'te AFP'ye göre ek olarak 1-6 fukoz zinciri vardır³² ve malign hücrelerde üretilir. AFP-L3 total AFP miktarının % 10'undan fazla ise pozitif kabul edilir. Son yıllarda çalışmalarda sıkça araştırılan diğer bir marker olmaya aday molekül ise DCP olup, HSK hücrelerinde kazanılmış posttranslasyonel defekt sonucu oluşan protrombin prekürsörüdür. 1999-2001 yılları arasında 99 anrezektabl HSK vakasında; sırayla AFP-L3, DCP, AFP

sensitiviteleri % 61, %72, %67 olarak bulunmuş, üç marker kombine edilince sensitivite %85,9'a yükselmiştir.³³

2.2.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.2.1.1. Direk Batın Grafisi

Vücuttaki en büyük solid organ olan KC direk abdominal radyogramlarda su dansitesinde izlenir. KC dış konturlarını, komşu dokular ile sağ lob arasındaki kontrast farkı ortaya çıkarır. Kalsifikasyonların, abse ve perforasyon gibi komplikasyonlara ait olabilecek serbest hava / hava-sıvı seviyelerinin saptanmasında ve embolizasyon sonrası Lipiodol'ün görülmesinde faydalı olabilir.³⁴ HSK tanısında primer bir değeri ve önemi yoktur.

2.2.1.2. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi

HSK'nın US bulguları çeşitlilik gösterir. Yağlı dejenerasyon tümörde ekojenitesi artmış alanlara neden olabilir. 3 cm'den küçük tümörler genellikle posterior akustik güçlenmesi olan hipoekoik lezyonlar şeklinde izlenir. Ancak bazen küçük tümörler homojen hiperekojen lezyonlar şeklinde görülürler ve hemanjiomlarla karışabilirler.

Büyük olanları daha heterojen karakterde olup portal ve hepatik venlere invazyon gösterebilirler. Nekroz ve kanama bu heterojen görünüme katkıda bulunur. Kitlede ince ve hipoekoik bir kapsül bulunabilir. Tümörlerin çoğu santral vaskülarite gösterir. Power Doppler bu vaskülariteyi göstermede hassas bir yöntem olup, kontrastlı Power Doppler inceleme bu hassasiyeti artırır.³⁵ RDUS'da KC kitlelerinde çeşitli vasküler paternler tanımlanmış olup, hiçbirisi özgül değildir. Tümör nodülünün çevresinde ağ şeklinde kanlanma görülmesi "basket patern", tümör içerisinde dallanan vasküler yapıların görülmesi "vessels within the tumour" patern, tümör santralinde yamalı veya noktasal leke şeklinde kanlanma görülmesi "spot patern" ve dilate bir portal ven dalının tümör nodülünün etrafında dolanarak gitmesi "detour patern" olarak isimlendirilmiştir. İlk iki paternin HSK'larda, spot paternin hemanjiyomlarda, detour paternin ise metastazlarda görüldüğü bildirilmiştir.

Doppler spektral analizlerinin KC kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanımı birçok çalışmada incelenmiştir. Pik sistolik hız değerinin primer/sekonder malign hepatik lezyonların ayırımında yararlı olmadığı, ancak malign hepatik lezyonların, hemanjiyomlardan ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir. KC kitlelerinin benign-

malign ayırımında, Doppler US'de elde edilen vasküler morfoloji (arteriyel ve/veya venöz akım) ve vasküler patern özelliğinin, spektral Doppler parametrelerinden daha faydalı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, 60 cm/sn'den daha yüksek pik sistolik hız değerinin maligniteyi gösterdiği, ancak malign lezyonların çoğunda pik sistolik hızın bu değer altında kaldığı ve benign lezyonlardan elde edilen spektral değerlerle çakıştığı belirtilmiştir. Bu nedenle benign ve malign lezyonların ayırımında spektral parametrelerin genellikle yararlı olmadığı vurgulanmıştır. 40 cm/s ve üzerindeki pik sistolik hız değerlerinin malign hepatik lezyonları hemanjiyomlardan ayırmada kullanılabileceği, ancak hassasiyet ve doğruluk oranlarının (sensitivite % 67, spesifite % 91, doğruluk oranı % 71) nispeten düşük olduğu belirtilmektedir. Rezistif indeksin ayırıcı tanıya herhangi bir katkısının olmadığı bildirilmektedir. PV'de trombüs varlığının değerlendirilmesinde, RDUS etkili bir yöntemdir. HSK'larda PV'de tümörtrombüs birlikteliği %17-70 arasında, diğer malign hepatik tümörlerde ise %1-8 arasında bildirilmiştir.³⁶

2.2.1.3. Bilgisayarlı Tomografi

Normal hepatositlerin glikojen içeriği nedeniyle KC, tüm abdominal organlardan daha yüksek atenüasyon değeri taşımaktadır. Bu nedenle metastazlar, normal KC hücresi içermediğinden dolayı daha hipodens olarak izlenirler. Kontrastsız inceleme ile lezyon saptama oranı yaklaşık % 50 iken, intravenöz kontrast madde verilerek bu oran%15 kadar artırılabilir. Bu durum, hipervasküler tümör metastazları (karsinoid, pankreasın endokrin tümörleri, meme kanseri ve sarkomlar) ile kalsifikasyon ve hemorajilerin saptanması dışında, kontrastsız incelemelerin gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır. Kontrastlı incelemeler hipervasküler primer ve sekonder kitlelerin saptanmasında değerli bir yöntemdir. KC'de kontrastlı görüntülemenin başarısını arttıran faktör ikili kan akımıdır. Kontrast madde (KM) ile fokal lezyon saptama hassasiyetinin artırılması tümüyle tarama tekniğine bağlıdır. Damla infüzyon tekniği gözden düşmüştür. İyi tarama için tüm KC'in 15-30 sn'de görüntülenmesi ne izin veren dinamik bolus tekniği kullanılmalıdır. KM'nin İV bolus enjeksiyonunu takiben arteriyel, portal ve geç venöz fazlar olmak üzere 3 belirgin kontrastlanma fazı oluşur.

Arteriyel faz 12-20 sn, portal faz 30-60 sn, geç fazı 100-120 sn'de başlar. Teorik olarak HSK gibi vasküler hepatik tümörlerin beslenmesi çoğunlukla hepatik arteriyel

akımla sağlanır. Bu faz tümörün en iyi, parankimin en az kontrast tuttuğu evredir. Portal faz lezyonların vasküler ilişkilerini gösterirken, geç fazda izlenen yıkanma (washout) HSK karakterizasyonunda önemlidir.

Multidedektör BT'nin devreye girmesiyle KC'i birkaç saniyede taramak mümkün hale geldiğinden dolayı, kontrast madde fazlarında yeni tanımlar ortaya çıkmıştır. Spiral BT'de tanımlanan arteriyel faz; erken arteriyel faz (25 sn gecikme) ve geç arteriyel faz (portal doluş fazı) (35 sn gecikme) olarak ikiye ayrılmıştır. Hipervasküler tümör taramasında çift arteriyel faza ilaveten portal faza ihtiyaç yoktur. Geç arteriyel fazın lezyon saptamada erken arteriyel faza göre daha hassas olduğu, ikisinin birlikte uygulanmasının ise en hassas yöntem olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Lipiodol BT, hepatik arterden verilen Lipiodol'un, Kupffer hücresi içermeyen HSK hücrelerinde birikmesiyle lezyon saptanmasına olanak sağlayan bir BT tekniğidir. 4-9 ml Lipiodol verildikten sonra 7-14'üncü günler arasında çekim yapılır.³⁷ HSK, portal venöz sisteme erken invazyon gösterir. Benign trombüs kontrast tutmazken, tümör trombüsü kontrastlanır ve vasküler yapı boyunca izlenebilir.

HSK histolojik grade ve altta yatan KC hasarına bağlı olarak değişken bir vaskülarite gösterirler. Büyük lezyonlarda tümörlerin morfolojik özellikleri daha iyi değerlendirilebilir (fibröz kapsülleri, vaskülitleri, nekroz alanları vs).

Bazı araştırmacılar küçük tümörlerin (<2 cm) en iyi denge fazında (KM enjeksiyonundan 3-5 dakika sonra) görüldüğünü göstermişlerdir. Çünkü küçük tümörler, normal KC parankiminden daha çabuk washout gösterirler. Bu nedenle bu fazboyunca vasküler tümörler KC parankiminden daha düşük dansiteli izlenirler. HSK'nın saptanmasında en duyarlı faz arteriyel faz iken, ikinci en duyarlı faz denge fazıdır.³⁸

2.2.1.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

HSK, hemoraji, fibrozis derecesi, histolojik patern, nekroz derecesi ve yağlı dejenerasyon miktarı gibi faktörler nedeniyle MRG'de çeşitli görünümde olabilir.

Tek HSK kitlesinin kontrastsız veya kontrastlı MRG tetkiklerinde % 70-85 oranında görülme şansı vardır. T1 ağırlıklı görüntülerde KC parankimine göre izo, hipo veya hiperintens olabilirler. Ancak T2 ağırlıklı görüntülerde daima hiperintens izlenirler. MRG sirotik nodülün HSK'dan ayırtılmasına yardımcı olabilir. Sirotik

KC'de kitle, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ise aksi ispat edilene kadar HSK kabul edilmelidir.

Eğer kitle hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens ise rejeneratif yada displastik nodül olabilir. Kitle T1'de hiperintens, T2'de izo veya hipointens ise displastik nodül ya da düşük grade HSK olabilir.

Gadolinyumlu MRG tetkikinde, eğer kitle küçük ise özellikle arteriyel fazda yoğun kontrast tutulumu gösterir. Bir lezyon arteriyel fazda kontrast tutulumu gösteriyor ise öncelikle HSK, az ihtimalle displastik nodül, daha az ihtimalle rejeneratif nodül olabilir. Kontrastlanma derecesi, özellikle büyük tümörlerde nekroz derecesine bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Ayrıca hızlı doluş gösteren hemanjiomlar hızlı arteriyel kontrastlanma gösterebilir. HSK'dan geç fazda yıkanmamasıyla ayrılır.

HSK'nın az sayıda Kupffer hücresi içermesi veya hiç içermemesi nedeniyle süpermanyetik demir oksid verilmesi HSK'nın gösterilmesine yardımcı olur. Bir kontrast madde olan mangafodipir trisodyum şüpheli lezyonlarda kullanılabilir. Mangafodipir trisodyum normal hepatositler ve hepatositlerden köken alan tümörler tarafından tutularak, T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışına neden olur. Böylece HSK gibi hepatositlerden köken alan lezyonların, metastazlardan ayırımına yardımcı olur.³⁸

T1 ağırlıklı serilerde KC parankiminden daha intens olan kitlelerde gadolinyum enjeksiyonundan sonra sinyal artışını değerlendirmek zor olabilir. Bu amaçla meme MRG ve MR anjiyografide kullanılan çıkarma (subtraksiyon) yöntemi KC lezyonlarında da kullanılmış ve protokole çıkarma yönteminin eklenmesinin, lezyon sayısının daha doğru olarak tesbit edilmesinde, tek başına standart yöntemden üstün olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda batın difüzyon MR görüntüleme üzerine çalışmalar artmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin; karakterizasyonu, tümör dokusunun normal dokudan ayırımı, tedavinin şekillenmesi ve tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde önemli katkıları olmaktadır. Lezyon karakterizasyonu dışında malign lezyonlarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin önemi giderek artmaktadır.³⁹

2.2.1.5. Hepatik Arteriyografi

1952 yılında ilk defa Bierman ve arkadaşları selektif hepatik arteriyografi (HA) tekniğini tanımlamışlardır. Daha sonra Seldinger tekniğinin geliştirilmesi, su bazı

kontrast maddelerin bulunması, film teknolojisindeki ilerlemeler ve son zamanlarda ortaya çıkan dijital görüntüleme yöntemleri bu tekniğin günümüzdeki seviyesine gelmesindeki tarihsel aşamalardır. Bugün kullanılan DSA görüntü kalitesi, hızlı ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle, gerek tanıda gerekse tedavide sık kullanılmaya başlanmıştır.³⁹⁻⁴¹

HA'nın tanısal etkinliği tümör boyutuna ve vaskülarizasyonuna bağlıdır. Küçük tümörler genellikle düşük vaskülariteye sahip olup bu yöntemle gösterilmesi zordur. Tümör boyutu 5 cm'den küçük olduğunda tanısal duyarlılık % 82-93, özgüllük % 73, doğruluk ise % 89 oranlarında olurken, tümör boyutu 2 cm'den küçük olduğunda bu oranlar düşmektedir.⁴²⁻⁴⁴ HSK'da ana hepatik arter genelde normalden geniş iken, intrahepatik dallarda yer değişikliği izlenir. Kitle içindeki arterler düzenli dağılım göstermezler. Selektif hepatik arteryografinin arteriyel fazında tümör alanında arteriyel düzensizlik ve anormal neovaskülarizasyon izlenirken, kapiller fazda genelde kitle daha belirgin hale gelir. Arteriyovenöz şant sık bir bulgudur. PV invazyonu ve trombozu tümürlü olgularda görülebilen bir diğer bulgudur. Sirozlu olgularda arteriyel fazda karşımıza çıkan ileri derecedeki distorsiyon, zaman zaman kitle lezyonlarını gizleyecek boyutlara gelebilir. Bunu önlemek için HA sırasında kontrast madde enjeksiyonundan önce hepatik artere vazokonstriktör ajan enjekte edilir. Vazokonstriktör ajan normal arterlere etki ederken, tümöral arterler etkilenmez ve böylece kitle daha iyi boyanır hale gelir.⁴⁵

2.2.1.6. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi

Radyonüklid Görüntüleme (RG) temel olarak KC'i etkileyen patolojilerin fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini yansıtır. Anatomik bilgiden çok fizyoloji hakkında bilgi verir. KC'in sintigrafik incelemesinde Tc-99 sülfürkolloid (SC) kullanılır. İV enjeksiyonun ardından kolloid partikülleri fagositoz ile retiküloendotelial sistem hücreleri tarafından alınır. Enjekte edilen dozun % 80-90'ı KC'de, % 5-10'u dalakta, kalanı ise kemik iliğinde tutulur. Standart görüntüleme protokolünde enjeksiyondan 15 dakika sonra KC'in 4 yönlü planar görüntüleri alınır. Vaskülarizasyon ya da fagositik aktivitenin bozukluğunda SC uptake kapasitesi bozulur ve normal dokuya göre aktivite tutulmaz. KC kitlelerinin ayırıcı tanısında RG'nin duyarlılığı %70-85 iken, özgüllük oldukça düşüktür. Günümüzde KC sintigrafisi ağırlıklı olarak fokal nodüler hiperplazi ile KC hücreli adenomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunun

dışında en önemli kullanım alanı KC hemanjiomlarında çok yüksek tanı değeri olan eritrosit işaretli incelemelerdir. PET, anihilasyon fotonu ışıması prensibine dayanan bir Nükleer Tıp görüntüleme yöntemidir. FDG PET pek çok tümör tipinde olduğu gibi HSK görüntülenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Tümör hücrelerindeki artmış glukoz metabolizması, glukoz transporter ekspresyonunda artma, glukoz transport proteinlerinin glukoz affinitelerinde artma, heksokinaz aktivitesindeki artış FCG'nin tümördeki tutulum aktiviteleridir.^{46,47}

2.2.2. Evreleme Sistemleri

Tümör evreleme sistemleri, kanserli olguların prognozlarını öngörmede, klinik yaklaşımları ve tedavi protokollerini belirlemede anahtar rol üstlenirler. HSK'da geleneksel evreleme sistemleri olan Okuda (Tablo 1) ve TNM sistemleri, olgu sınıflandırmalarında önemli limitasyonlar göstermişlerdir. Okuda sistemi yaklaşık 25 yıl önce geliştirilmiş bir sistemdir. O tarihlerde erken evre olgular oldukça nadir olup, bu sistem ileri evre olgular hakkında bilgi veremekteydi. Bundan dolayı BCLC, CLIP gibi daha ileri evreleme sistemleri geliştirilmiştir. CLIP evreleme sistemi, dünyada birçok çalışmada kullanılmış, öngörü sağlama gücü bakımından Okuda sisteminden daha üstün bir sistemdir. Diğer bir evreleme sistemi olan BCLC (Şekil 3 ve 4) ise diğer sistemlerde olmayan, performans durumu ve portal hipertansiyon gibi kriterleri içerdiği için bariz avantajlar sağlamaktadır. Bu ilave kriterler, özellikle erken yakalanmış, iyi kompanse sirozlu olguların evrelemesi için özellikle uygundur. BCLC birçok kohort ve kontrollü randomize çalışmalar sonucu geliştirilmiş bir sistemdir. Bu evreleme sistemi, sadece bir skorum sistemi değildir. Çünkü bu sistem, çeşitli tümör evreleme sistemlerini, KC'in işlevsel durumunu ve kanserle ilişkili semptomları kullanarak dört farklı evre ve tedavi algoritmi tanımlar. Evre 0 çok erken bir HSK evresi olup, uygun tedavi seçeneği rezeksiyondur. Evre A erken evre HSK'dır ve duruma göre rezeksiyon, transplantasyon veya perkütan tedavi yöntemleri (RFA, PEE) uygulanır. Evre B ara evre olup uygun tedavi yöntemi olarak kemoembolizasyon (TAKE) önerilir. Evre C ileri evre HSK'dır. Radyoembolizasyon ve Sorafenib gibi yeni tedavi seçenekleri yardımcı olabilir. Evre D ise son evre olup semptomatik tedavi uygulanır. BCLC, Avrupa ve A.B.D'de birçok grup tarafından kabul görmüş, özellikle erken evre HSK'da yararlı küratif tedavi seçeneğini belirlemesi bakımından en uygun tedavi kılavuzu olarak benimsenmiştir.^{48,49}

HSK prognozunu sadece tümörle ilgili özellikler belirlemez. Prognoz ile KC fonksiyon rezervi arasında da önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Geliştirilen puanlama sistemleri ile prognoza ilişkin sonuçlar çıkarılabilmektedir. En yaygın kullanılan puanlama sistemi Child- Pugh sınıflamasıdır (Tablo 1). A grubu en iyi, C grubu en kötü prognozu gösterir.

Tablo 1. Child- Pugh Sınıflaması (Child A:5-6, Child B:7-9, Child C:10 ve fazlası)

Parametreler	1	2	3
Total serum bilirubin düzeyi	<2 mg/dL	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Serum albümin düzeyi	>3,5 g/dL	2,8-3,5 g/dL	<2,8 g/ dL
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Asit	Yok	Tıbbi kontrol altında	Zayıf kontrol
Ensefalopati	Yok	Tıbbi kontrol altında	Zayıf kontrol

2.2.3. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi

HSK tedavisinde hastalığın evresine göre çok çeşitli yöntemler kullanmak mümkündür. Hangi olguya hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağı Barcelona Karaciğer Kanseri Evreleme Sistemi' de (BCLC) çok iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Günümüzde HSK'da kullanılan tedavi yöntemlerini şu şekilde sınıflandırılabilir.

- 1- Cerrahi Tedavi
- 2- Sistemik Tedavi
- 3- Radyolojik Tedavi
 - Perkütan Tedavi Yöntemleri
 - Transkatater Tedavi Yöntemleri

2.2.3.1. Cerrahi Tedavi

HSK'da cerrahi tedavi yöntemleri kama rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi ya da tranplantasyon olarak sıralanabilir. Cerrahi rezeksiyona uygunluk kriterleri merkezden merkeze değişmekle birlikte genellikle sirotik olmayan KC'de periferik yerleşimli 5 cm'den küçük soliter lezyonlar cerrahi rezeksiyona uygundur. HSK'da,

hastalığa eşlik eden KKH, KC rezervini azaltarak cerrahi şansını azaltmaktadır. Cerrahi öncesi hepatik rezervin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla indosiyanın testi kullanılabilir. Son yıllarda ise KC rezervini değerlendirmede Child-Pugh sınıflandırmasının daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir. Buna göre Child A sirozu olan olgular genel olarak sınırlı KC rezeksiyonunu tolere edebilmektedir. Child B ve C sirozlu olgularda ise rezeksiyon yerine transplantasyon tercih edilmelidir. KC rezeksiyonun mortalitesi 1990’larda % 13 civarında iken, bu rakam 2003’e gelindiğinde % 5 düzeylerine gerilemiştir. Rezeksiyon sonrası sağkalım ilk 1 yılda ortalama % 55-80 iken, üçüncü yılda % 42-49, beşinci yılda ise % 25-39 olarak bildirilmiştir. Sağkalım süresi, nükslerle ilişkili olup 1. yılda olguların yaklaşık % 20’sinde, 5. yılda ise %75’inde nüks saptanmaktadır. Tümörün büyüklüğü, derecesi, sayısı, satellit nodüllerin varlığı, vasküler invazyon durumu, cerrahi sınırların durumu nüksün ortaya çıkmasında etkili faktörlerdir. KC transplantasyonu HSK’da küratif bir tedavi seçeneği olması nedeniyle oldukça önemlidir. Rezeksiyona uygun olmayan olgularda, ekstrahepatik metastaz ve makrovasküler invazyon olmaması durumunda tek bir tümör varsa ≤ 5 cm, ve 3 taneden az tümör varlığı durumunda en büyüğünün boyutunun ≤ 3 cm olması Milan kriterleri olarak belirlenmiş ve bu kritere uygun olgularda yapılan transplantasyonlarda % 70-75 oranında 5 yıllık sağkalım oranının elde edildiği belirtilmiştir. Ancak birçok merkezde bu kriterlerin ötesine geçilmektedir (tek tümör boyutu $\leq 6,5$ cm ve ≤ 3 tümör varlığı durumunda en büyük boyutu $\leq 4,5$ cm ve toplam tümör yükü ≤ 8 cm). KC transplantasyonunda verici yetersizliği, sıra bekleyen fazla sayıda olgu varlığı gibi olumsuzluklar vardır. Özellikle 1 yıldan uzun süre beklemekte olan olgularda progresyon gözlenmekte ve sağkalımın 1 yıldan az bekleyenlere göre daha az olduğu belirtilmektedir. KC transplantasyonunda diğer bir seçenek, canlı vericiden yapılan nakildir. Bekleme sürecine gerek duyulmadan ve olgularda ileri evre KC yetmezliği gelişmeden uygulanabilir. Standart seçim kriterleri belirlenmemiş olmakla birlikte, yapılan canlı verici transplantasyonlarında, kadavradan yapılan transplantasyonlarla karşılaştırılabilir sağkalım oranları bildirilmiştir.⁵⁰

2.2.3.2. Sistemik Tedavi

Sistemik tedaviyi, hormonal tedavi, kemoterapi, biyolojik ve biyokimyasal tedavi ve moleküler hedefli tedaviler başlıkları altında toplamak mümkündür.

Hormonal Tedavi: Birçok çalışmada HSK’da birden fazla hormon reseptörünün

pozitif olduğu bulunmuştur. Östrojen ve HSK arası ilişkiyle ilgili birçok kanıt mevcut olmasına rağmen 1995-2002 yılları arasında yapılan 5 büyük randomize çalışmada, 1144 olguda, tamoksifenin HSK tedavisinde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 70 ileri evre HSK olgusuna öktreotid (somatostatin analogu) tedavisi uygulanmış ortalama sağkalım açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Kemoterapi: HSK’da sistemik KT ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Fakat kemoterapötik ajanlardan hiçbirinin etkili olduğu gösterilememiştir. En sık olarak etkinliği araştırılan ajan doksorubisindir. Ayrıca gemitabin, cisplatin, paklitaksel, irinotekan, mitomisin, etoposid, interferon gibi birçok ajan denenmiş, fakat hiçbirinin etkinliği gösterilememiştir.

Biyolojik Ajanlar: Thalidomid ilk defa gebelerde antiemetik olarak kullanılmış, fakomeliye yol açtığı için kullanımdan kaldırılmıştır. Son yıllarda kanser tedavisinde kullanıma girmiştir. Birçok kanserde thalidomid denenmektedir. Thalidomid mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Anti-anjiogenik aktivite ve sitokinlerin modülasyonu yoluyla etki ettiği düşünülmektedir. Fakat birçok çalışmada thalidomidin HSK tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Moleküler Hedefli Tedaviler: HSK vasküler bir tümördür. Artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), artmış mikrodamar yoğunluğu tesbit edilmiştir. Yüksek VEGF salgılanmasının sağkalım süresini azalttığı saptanmıştır. Anjiogenezin inhibisyonu önemli olup, birçok anti-anjiogenik ilaç klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Sorafenib: Oral kullanılan multikinaz inhibitördür. Raf kinazı inhibe eder, VEGF2-3 ve PDGF reseptörlerinin tirozin kinazını inhibe eder. Büyümeyi durdurucu etkisi vardır, apoptozu indükler. Ayrıca anti-apoptotik protein Mcl-1’i azaltır. Faz 3 plasebo kontrollü, Sorafenib HCC Assesment Randomized Protocol (SHARP) çalışmasında 602 ileri evre HSK, daha önce sistemik tedavi almamış, performans statusu 0-2, Child A siroz olan olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışmada olgular iki gruba ayrılmıştır, 299 olguya sorafenib 400 mg, 2x1 oral yolla (n=299) verilmiş olup plasebo verilen 303 olgu (n=303) mevcuttur. Çalışmanın primer amacı gruplardaki toplam sağkalımı belirlemek, sekonder amacı ise progresyona kadar geçen süreyi tespit etmektir. Sonuç olarak sorafenib grubunda toplam sağkalım 46,3 hafta, plasebo kolunda

34,4 hafta bulunmuştur (p=0,00058). Progresyona kadar geçen süre sorafenib kolunda 24 hafta, plasebo kolunda 12,3 haftadır (p=0,000007). Sorafenib ileri evre HSK'da toplam sağkalımda avantaj sağlayan ilk ajandır.¹⁰

Sunitinib: Tirozin kinaz inhibe eder (VEGF1-2, PDGF, FLK Kinaz, kök hücre faktör reseptör c-KIT, RET kinaz) ve böylelikle tümör büyümesini, progresyonunu, metastaz ve anjiogenezi inhibe eder. Yapılan iki ayrı faz 2 çalışmada sunitinib kullanan olgularda tümör nekrozu saptanmıştır.

Bevacizumab: Rekombinan insan monoklonal antikor VEGF'ü hedef alır. Ayrıca tümöral damarsal yapıyı normalleştirerek ve tümördeki interstisyel basıncı azaltarak tümöre kemoterapi ulaşmasını arttırır. Ancak bevacizumabın tek başına ve bevacizumab+gemcitabin+oxaliplatin, bevacizumab+capecitabin ile kombine edildiği birçok çalışma yapılmış ve etkisiz olduğu gösterilmiştir.⁵¹

2.2.3.3. Radyolojik Tedavi Yöntemleri

2.2.3.3.1. Perkütan / Transkütan Yöntemler

Perkütan/transkütan tedavileri, PEE, RFA, LİTT, MKT, IRE, kriyoablasyon, yüksek yoğunlukta odaklanmış US başlıkları altında sıralamak mümkün olup, RFA ve PEE dışındakiler sık kullanılmamaktadır. Yüksek yoğunlukta odaklanmış US ise umut verici bir yöntem olup, işlemin çok uzun sürmesi kullanımını kısıtlamaktadır.

2.2.3.3.1.1. Perkütan Etanol Enjeksiyonu (PEE)

Amaç, tümör içine bir iğne ile perkütan olarak etanol vererek dehidratasyon, koagülasyon nekrozu ve tümör damarlarında kimyasal oklüzyon oluşturmaktır. US ya da BT eşliğinde iğne ile lezyon içine girilerek saf etanol enjekte edilir. Bir veya daha fazla seans ve haftada iki kez uygulanabilir. PEE, KC'de küçük çaptaki lezyonlara (3 cm veya daha küçük) uygulanabilir. HSK nodülleri yumuşak bir dokuya sahip olup sirotik KC ile çevrelenmişlerdir. Bundan dolayı enjekte edilen etanol kolayca tümör içerisinde dağılır ve tümörde % 70'e varan oranlarda nekroza yol açar. Yöntemin limitasyonları; nüks oranının yüksek oluşu, tümör içi etanol dağılımının intra-tümöral septa gibi nedenlerle homojen olmayışı ve tümör hücresi ekim ihtimalidir. Ancak buna rağmen yapılan çalışmalarda cerrahi tedaviyle benzer sağkalım oranlarının elde edildiği gösterilmiştir. PEE, TAKE sonrası yapıldığında etanolün tümör dokusuna difüzyonu kolaylaşır ve vasküler oklüzyonlar nedeniyle sistemik yan etkiler azalır. Bu nedenle

PEE'nin TAKE ile kombinasyonu tedavi etkinliğini artırır. Kanama, PV trombozu ve abse gibi komplikasyonlar görülebilir. KC fonksiyonları bozuk olan olgularda sağlam KC dokusuna zarar vermemek için bu tedavi yöntemi uygundur.⁵²

2.2.3.3.1.2. Radyofrekans Ablasyon (RFA)

1891'de d'Arsonval RF dalgalarının vücut dokuların da sıcaklığı arttırdığını bulmuştur. Bu, 1900'lı yıllarda elektrokoter ve diaterminin bulunmasına yol açmıştır. 1990'larda ise RFA uygulanmaya başlanmıştır. RFA, primer veya metastatik KC tümörlerinde, cerrahiye uygun olmayan olgu grubunda yaygın olarak kullanılan, az invaziv, tekrarlanabilir ve düşük komplikasyon ve nüks oranına sahip etkili bir yöntemdir. Randomize çalışmalarla PEE'den daha üstün bir yöntem olduğu gösterilmiştir. TAKE ile kombine edilmesi, tedavinin etkinliğini artırır. Erken evre HSK'ya, çeşitli nedenlerle cerrahiye uygun olmayan primer veya metastatik KC tümürlü veya transplantasyon için sıra bekleyen olgulara uygulanabilir. Safra yolu veya büyük damar invazyonu, Child C ve aktif enfeksiyon, dekompanse KC yetmezliği, elektrodun lezyona yerleştirilmesinin çok zor olduğu durumlar, tümör hacminin KC rezervinin % 40'ından fazla olduğu olgular kontrendikasyonları oluştururken, 5 cm'den büyük lezyonlar, 3'den fazla tümör sayısı rölatif kontrendikasyonlardır. Burada amaç, kapalı devre sistemi sayesinde oluşturulan elektromanyetik enerji birikimiyle, dokuda ısı ve harabiyet ortaya çıkarmaktır. Olgu, kapalı devrenin bir parçasıdır. Kapalı devre, RF jeneratörü, iğne elektrotu ve geniş topraklama elektrodunu (pad) içermektedir. Elektrotlar ince düz iğne veya şemsiye şeklinde olabilir. 50-200 W ve 900 kHz altında (375-500 kHz) bir enerji ile dokuda alternatif elektrik alanı yaratılır. Doku iyonları, alternatif elektrik akımının yönünü takip etmeye çalışırlar. Dokuda elektroda göre daha fazla rezistans olduğundan, elektrod çevresindeki dokuda iyon ajitasyonu belirgin olarak ortaya çıkar. İyon ajitasyonu da, sürtünme ısısına yol açar. Yüzey alanı iğne elektrodu ile büyük toprak elektrodu arasındaki bu fark, oluşan ısının iğne elektrodunun çevresinde odaklanıp yoğunlaşmasını sağlar. RFA ile doku hasarı, elde edilen doku sıcaklığı ile ısınma süresine bağlıdır. Bu uzaklığın karesiyle ters orantılıdır. Dokunun, 55 C°'da 4-6 dakika ısınması irreversible doku hasarı yaratır. 60-100 C° arasında, hücrelerin mitokondri ve sitozom enzimlerinin hasarıyla dokuda ani koagülasyon ortaya çıkar. 100-110 C°'nin üstünde, dokuda vaporizasyon (buharlaştırma) ve karbonizasyon (kömürleşme) olur. Tümör dokusunun yeterince hasarı için, tüm hedef hacim sitotoksik

sıcaklıklara maruz kalmalıdır. Temel amaç, tüm hedef hacimde 55-100 C° sıcaklığın en azından 4-6 dakika elde edilmesi ve sürdürülmesidir. Ancak, elektrotan dokuya yavaş ısı iletimi süreyi 30 dakikaya çıkarabilir. Karbonizasyondan kaçınmak için doku sıcaklığı daha fazla arttırılmamalıdır. Ablasyon için 1 cm çevresel cerrahi sınırla birlikte tüm tümör kitlesinin ablasyonu amaçlanmalıdır. İki toprak elektrotu olgunun bacaklarına yerleştirilir. US veya BT eşliğinde elektrotlar lezyon içerisine ilerletilir. Jeneratör açılınca otomatik bir program çalışır. Elektrot uçlarındaki sıcaklık kontrol edilerek hedeflenen sıcaklığı geçene kadar yüksek akım uygulanır. US ile yapılıyorsa gaz kabarcıkları geçici hiperekoik zon şeklinde görülür. Jeneratör durur ve ‘cool-down’ süreci uygulanır. Elektrotlar çekilir. İğne yolunun ablasyonu, 75 C° üstü sıcaklıkta yapılır. Burada amaç, tümör ekiliminin önlenmesidir.

Komplikasyonlar, ani (6- 24 saat), erken (1 ay) ve geç dönem şeklinde 3 ayrı evrede görülür. Kanama, plevral efüzyon, ateş, enfeksiyon, abse, diyafragma hasarı, intestinal perforasyon, KC yetmezliği, kolesistit, portal tromboz, tümör ekimi şeklinde sıralanabilir.^{53,54}

2.2.3.3.2. Transkateter Tedavi Yöntemleri

Transkateter tedavi yöntemlerini başlıca 4 grupta toplamak mümkündür.

- 1) Transarteriyel Kemoterapi (TAK)
- 2) Transarteriyel Radioembolizasyon (TARE)
- 3) Transarteriyel Embolizasyon (TAE)
- 4) Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

2.2.3.3.2.1. Transarteriyel Kemoterapi (TAK)

Kemoterapötik maddelerin intra-arteriyel yoldan verilmesi tekniğidir. Kemoterapötik maddelerin doz-etki eğrileri mevcut olup, doz arttıkça etki artmaktadır.⁵⁵ Etkin madde selektif olarak intraarteriyel olarak verildiğinde tümör lokalizasyonundaki konsantrasyonu ve sitotoksitesi intravenöz yolla verilmesine göre 5-10 kat fazla olmaktadır. İnfüzyon sırasında proksimal arter bir balonla tıkanacak olursa, konsantrasyon 30 kata kadar çıkarılabilir. İntraarteriyel kemoterapinin bir başka avantajı da verilen ajanların eliminasyonunun KC’de olmasıdır. Böylece verilen ilacın sitotoksik metabolitleri de tümör hücreleri ile daha uzun süre, sabit konsantrasyonda, direkt olarak

temas edebilmektedir.⁵⁶ Bu tedavinin uzun süre devam ettirilebilmesi için perkütan olarak yerleştirilebilen kateter-port sistemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda intraarteryel kemoterapinin özellikle kolorektal metastazlarda sistemik kemoterapiye nazaran tümör üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ Ancak tüm bu avantajlara rağmen primer KC tümörlerinde sağkalım açısından sistemik kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.⁵⁸

2.2.3.3.2.2. Transarteryel Radyoembolizasyon (TARE)

Tedavinin amacı Yittrium 90 mikrokürelerinin KC tümörü içerisine intraarteryel yolla verilmesidir. Yittrium 90 saf beta ışını yayan, düşük doku penetrasyonlu, yüksek sitotoksik etkili ve 100 Gy dozda büyük tümörleri etkileyen bir ajandır. Bu tedaviden önce arteriyovenöz şant ve pulmoner emboli açısından TC 99 ile işaretli akciğer sintigrafisi yapılmalıdır. Şant bulunan olgularda radyasyon pnömonisi yönünden bu tedavi kontrendikedir. İntraarteryel radyasyon tedavisi yüksek dozlarda yapıldığı takdirde, daha yüksek tümör yanıtı ve yaşam süresi elde edilir. Lau ve arkadaşları 120 Gy dozunda yaşam süresini 56 hafta, düşük dozda ise 26 hafta bulmuşlardır. İntraarteriyel Yittrium 90 mikrosfer tedavinin cerrahi şansı olmayan büyük tümörleri çıkarılabilir hale getirdiği bildirilmiştir. Bu tedavi birkaç küçük komplikasyona rağmen iyi tolere edilir.⁵⁹

2.2.3.3.2.3. Transarteryel Embolizasyon (TAE)

KC tümörlerini tedavi etmede, TAE yöntemi KC beslenmesinin iki ayrı sistemden sağlanması temeline dayanır. KC normalde yaklaşık % 75-80 oranında portal venöz sistemden, % 20-25 oranında hepatik arterden beslenmektedir. Ancak hem HSK hem de metastatik KC tümörleri % 90-95 oranında hepatik arterden beslenir.⁶⁰ Bu nedenle tümörü besleyen hepatik arter dalını tıkmak normal KC kanlanmasını bozmaz. 1970'li yıllarda KC tümörlerinin tedavisinde ilk olarak hepatik arter ligasyonu denenmiş, ancak tedavi sonrası hızlı bir şekilde arteryel kollaterallerin geliştiği saptanmıştır.^{61,62} Goldstein ve arkadaşları 1976 yılında sol hepatik arteri selektif olarak gelfoam partikülleri ile tıkararak ilk TAE'yi uygulamışlardır.⁶³ Ancak daha sonra bu işlemin HSK'da sadece primer tümöre etkili olduğu, satellit nodüllere ve tümör kapsülüne etkili olmadığı görülmüş ve daha sonra bu amaçla otolog kan pıhtısı ve PVA partikülleri gibi birçok embolizan ajan denenmiştir. Ancak otolog kan pıhtısı kullanılan olgularda daha hızlı rekanalizasyon geliştiği görülmüş ve işlemi sık tekrarlama mecburiyeti ortaya

çıkıştır. PVA 45-1180 µm çaplarında olabilen, damar lümeninde kalıcı mekanik obstrüksiyon sağlayan partiküler embolizan ajandır.⁶⁴ Geschwind ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada embolizan ajan olarak gelfoam kullanılan grup ile PVA kullanılan grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2.2.3.3.2.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

TAKE intraarteriyel kemoterapi ile arteriyel embolizasyonun kombinasyonundan oluşmaktadır. TAKE ilk olarak KC tümörlerinin tedavisinde tanımlanmıştır. HSK tedavisinde en sık başvurulanan Girişimsel Radyoloji yöntemidir. TAKE'nin HSK tedavisinde kullanımı ilk defa 1974'te bildirilmiş olmasına rağmen, gerçek anlamda HSK tedavisinde yerini alması 1980'lerin başlarında Lipiodol'ün (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium) ilaç taşıyıcı ve embolizan etkisinin tarif edilmesinden sonra başlamıştır.^{12,13} Haşhaş tohumundan elde edilen iyotlu bir kontrast madde olan Lipiodol, kemoterapötik ajanlara etkili bir biçimde bağlanmakta, emülsiyon yaparak etkili taşıyıcılık görevi yapmakta ve ikili embolizasyona neden olmaktadır.⁶⁵ Bu emülsiyon tümörü besleyen damara verildiğinde, tümör damarlarındaki hipervaskülaritenin oluşturduğu sifon etkisi ile tümör dokusunda birikmektedir. Tümör içerisinde Kupffer hücrelerinin bulunmaması nedeniyle Lipiodol selektif olarak tümör dokusunda birkaç haftadan başlayarak bir yıldan uzun bir süreye kadar kalabilmektedir. Bu durum tümör çevresindeki arteriollerde embolik etki ile sonuçlanmaktadır. Normal KC'de hepatik artere enjekte edilen Lipiodol, arteriyopoortal bağlantıları kullanarak portal venüllerde birikmekte, sinüzoidlerden dereceli olarak sistemik dolaşıma salınmaktadır veya Kupffer hücrelerinin fagositozu ile yaklaşık bir hafta içerisinde KC dokusundan temizlenmektedir.⁶⁶⁻⁶⁸ Lipiodol, doksorobusin, epirobusin, aklarobusin, mitomisin-C, cisplatin 5-fluorouracil gibi antikanser ilaçlar ile birlikte kullanılabilir. Teorik olarak besleyici damarların embolizasyonu, tümör dokusunda iskemiye yol açar. İskemi, kemoterapötik ajanı hücre dışına taşıyarak rezistansa neden olabilen transmembran pompayı (glikoprotein-P) enerjisiz bırakır. Embolizasyon kemoterapi ile kombine edildiğinde tümör nekrozu ile sonuçlanır. Tümör dokusu içerisindeki kemoterapötik ilaç konsantrasyonu, çevresindeki KC dokusuna oranla 40 kata kadar ulaşmakta ve birkaç ay süreyle bu konsantrasyon devam etmektedir.⁶⁹ TAKE'de en sık kullanılan kemoterapötik ajan doksorobusin ve cisplatindir. Bir seansta kullanılan dozlar doksorobusin için 10-70 mg, cisplatin için 10-120 mg'dır.^{70,71} Ancak,

kemoterapötik ajan dozunu tespit etmede standardizasyon yoktur. Bazı uzmanlar vücut yüzeyi alanı, ağırlık, tümör hacmi veya bilirubin seviyesini kullanırken, bazıları sabit doz kemoterapötik ajan kullanmaktadır. Şu ana kadar herhangi bir kemoterapötik ilaç veya kombinasyonunun birbirine üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur.⁷⁰ 2002 yılında yapılmış iki adet randomize kontrollü çalışma ve onu takip eden metaanalizin sağladığı sağlam kanıtlara dayanarak; TAKE cerrahi rezeksiyon adayı olamayan, KC dışı hastalığın bulunmadığı, KC fonksiyonları korunmuş asemptomatik olguların tedavisinde kullanılmaktadır.

TAKE destek tedavisi ile karşılaştırıldığında HSK'sı bulunan seçilmiş olgu (Child-Pugh A, portal invazyonu bulunmayan, KC dışı metastazı bulunmayan) grubunda yaşam süresini uzatabilir. TAKE, ayrıca sağkalımda iyileştirme veya kür beklentisi olmadan hayat kalitesini sürdürebilmeyi sağlar. Geleneksel kontrendikasyonlar; eşlik eden hastalıklar (böbrek ve kalp yetmezliği) ve yetersiz KC fonksiyonu, serum bilirubin >3 mg/dl, tümör hacminin KC hacmine oranı $>50\%$ olduğu durumlar, klinik olarak masif asit, genel durum bozukluğu, ana portal ven trombozu veya hepatofugal portal akım, ciddi trombositopeni ve transjuguler intrahepatik portosistemik şanttır. Yukarıda sayılan kontrendikasyonların birinin veya birkaçının bulunduğu durumlarda sağlam KC parankimi ile tümör dokusunun ayrıldığı seviyeden (mikrokater sadece tümörü besleyen artere kadar ilerletilerek) yapılacak süperselektif TAKE güvenli ve etkili tedavi seçeneği olabilir. Literatürdeki son yayınlar temel alındığında, cerrahi rezeksiyon uygulanamayan KC olgularında TAKE'nin kesin kontrendikasyonları; yetersiz KC fonksiyonu (Child-Pugh C), dirençli sistemik enfeksiyon ve hepatofugal portal akımdır.

Doksorubisin Yüklü Mikrosferler ile Transarteriyel Kemoembolizasyon:

Doksorubisin yüklü mikrosferler (örneğin; DC Bead, Biocompatibles International plc, Surrey UK ve Hepasphere, Biosphere Medical, USA), TAKE yönteminde standardizasyona imkan sağlayacak özelliklere sahiptir. Hepasphere ile yapılan çalışmalarda, işlem esnasında mikrosferin normal yapısının bozulduğu ve parçalandığı gösterilmiş olup, DC Bead daha yaygın kullanılmaktadır. Bu çalışmada DC Bead kullanıldı. DC Bead, PVA ve AMPS (2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asid) olarak bilinen hidrofilik bir monomerden imal edilmiş, doksorubisin yüklenebilme özelliğine sahip, yumuşak küreciklerdir. Mikrosferler bir fosfat koruma solüsyonunda

muhafaza edilmişlerdir. Hazırlama sürecinde, su eklendikten sonra ilk olarak çapı artar daha sonra doksorubisin yüklenirken tekrar çapları azalır.^{80,81} İdeal TAKE, tümörde yüksek seviyede doksorubisin seviyesi ve az sistemik toksisite için düşük plazma seviyesi sağlamalıdır. Geleneksel TAKE farmakokinetik çalışmalarda, kemoterapötik ajanın plazma seviyesinin, Lipiodol eşliğinde verildiğinde, sistemik tedaviye göre daha düşük olduğu, ancak plazma doksorubisin seviyelerinde anlamlı dalgalanmalar olduğu saptanmıştır.⁸² Johnson ve arkadaşları doksorubisinin plazma seviyesinin, tek başına veya iodize yağ eşliğinde verildiğinde farklı olmadığını göstermişlerdir.⁸³ Kürecik süspansiyonunda ve kontrast madde karışımında doksorubisin kaybı yaklaşık %0,2 olup, sistemik doksorubisin salınımı ve bundan kaynaklanan yan etkiler geleneksel TAKE'ye göre minimaldir. Bütün bunlar gözetilerek, TAKE'yi standardize etmek, gerek değerini, gerekse kullanımını arttırmak için DC Bead piyasaya sunulmuştur. İlk *in vivo* tavşan çalışmaları göstermiştir ki, klinik çalışmalarda kullanmak üzere planlanan, canlı tümör parçası bırakmayacak birim KC doku ve düşük periferik kan konsantrasyonu sağlayacak miktar intraarteriyel enjeksiyona göre daha azdır. Ayrıca sistemik plazma konsantrasyonu da DC Bead'siz intraarteriyel enjeksiyona nazaran anlamlı derecede azdır.⁸⁴ Varela ve arkadaşları yayımladıkları ilk insan çalışmasında, yüklü küreciklerde, geleneksel TAKE'ye göre plazma doksorubisin konsantrasyonunun 2 kat az olduğunu göstermişlerdir.⁸⁵ Lewis ve arkadaşlarının Yucatan domuzları üzerinde yaptıkları çalışmada, doksorubisin pik konsantrasyonunu, küçük küreciklerle tedavi edilen havyanlarda 15 kat yüksek bulunmuşlardır.⁸⁶

Jelatin kaplı tris-akril embosiferler, PVA veya Bead Block™ (Biocompatibles International plc, Surrey, UK) gibi diğer embolizan ajanlar doksorubisin yüklemeye veya transfer etmeye uygun değildirler. Lipiodol eklenmiş yüklü kürecik süspansiyonları bütün doksorubisini dört saatin altında bir sürede kaybetmektedir.^{86,87} Genel olarak, doksorubisin ile yükleme düzeyi kürecik süspansiyonun osmolalitesine bağlıdır.⁸⁹ Hidrate kürecikleri doksorubisin ile maksimum yükleme kapasitesi, lokal kontrollü salınım özelliğini bozmadan en fazla 45 mg/ml'dir. Hassasiyet çalışmasında, önerilen doz düzeyi her hidrate kürecikte 25-37 mg'dır (her olgu için 100-150 mg).⁸⁵ Bu konsantrasyonlara küreciklerin 6 ml'si ile 25 mg /ml hidrate kürecik, 4 ml'si ile 37,5 mg/ml hidrate kürecik (toplam 150 mg/olgu) ya da küreciklerin 4 ml'si ile 25 mg/ml hidrate kürecik (toplam 100 mg/olgu) hazırlanarak ulaşılabilir. Bu düzey, güvenli doz düzeyi olarak düşünülen 50-75 mg/m² dozlarına ulaşır. Kardiyak toksisiteyi engellemek

için tavsiye edilen doksorubisin dozu hayat boyu 450 mg/m² dir.⁸⁸

Hedef lezyonun vaskülaritesi ve boyutu küreciklerin çapını belirlerken gözönünde bulundurulması gereken genel kuraldır. Büyük kürecikler, küçük küreciklerden daha yavaş hızla doksorubisin salarlar. Fakat küçük kürecikler, lezyona bitişik KC dokusuna daha zararlı olabilir. Bu yüzden kürecik çaplarının seçiminde her olgu için esnek kombinasyonlar kullanmak gereklidir. Büyük aplar, küçük çaplara nazaran daha uzun yükleme zamanına gerek duyar.⁸⁵ DC Bead ile veya geleneksel yöntemlerle olsun, TAKE’de temel mekanizma tümör iskemisi oluşturmaktır. İki tedavi yöntemi de afferent arteriyel dalları korurken, tümör kanlanmasını önlemeyi amaçlar. Selektif ya da süperselektif embolizasyon işlemi, tümörde lokal iskemiyeye neden olurken, tümör komşuluğundaki sağlam KC dokusunu korur. Geleneksel TAKE’de iske­mi etkisi, Lipiodol ile geçici portal venül obliterasyonu sağlanarak artırılır.⁸⁴ DC Bead’in kemoterapatik ajanları tümör içerisine taşıyarak, dağıtabilme ve embolize etme imkanı sağlayan bu kimyasal yapısı, yeni yöntemlerin geliştirilmesine olanak sağlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Nisan 2011-Nisan 2014 tarihleri arasında Doksorubisin yüklenen mikrosferler (DC-Bead) ile kemoembolizasyon uygulanan 24 olgu dahil edildi. Olguların 16'sı (% 66,7) erkek, 8'i (% 33,3) kadındı. Olguların ortalama yaşı 58.5 (min: 36, max: 72) idi. Çalışma, olguların kaydedilmiş verileri kullanılarak retrospektif yöntemle gerçekleştirildi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde tutulan kayıtlar ile olguların dosyaları üzerinden alınan bilgiler dışında, olgu ya da olgu yakınlarına telefon ile ulaşılarak sağkalım bilgileri elde edildi. Bütün olguların tedavi öncesi yaşları, cinsiyetleri, semptomları, kan değerleri kayıt edildi. Radyolojik incelemeler (US, Üç fazlı BT ve/veya Dinamik MR) ışığında kitlenin, boyutu, sayısı, lokalizasyonu, portal ven invazyon durumu, asit varlığı değerlendirildi. Tedavi açısından kontrendikasyonlar; Ana portal vende invazyon, hepatik ensefalopati, aktif enfeksiyon, biliyer obstrüksiyon, KC dışı kontrolsüz metastaz, Child-Pugh C grubu KC yetmezliği, bilirubin >3 mg/dL, trombosit $<50000/\text{mm}^3$, beyaz küre $<3000/\text{mm}^3$, PTZ $>2,5$ kat, kardiyak ejeksiyon fraksiyonu $<\% 50$, hepatofugal akım ve portosistemik şant olarak kabuledildi. Bu bilgilere göre olguların KC fonksiyon ve rezervleri Child-Pugh sınıflamasına göre A, B ve C olarak gruplandırıldı. Tedavi planlanırken BCLC Evreleme Sistemi kullanıldı. Tedaviye cevapta m-RECIST kriterleri kullanıldı. Olgularımıza benzer teknik ve protokoller ile doksorubisin yüklenen mikrosferlerle (DC Bead) TAKE işlemi uygulanmıştır. Buna göre en az 8 saat açlık sonrası kliniğimize gelen tüm olgulara TAKE öncesi rutin tanısal abdominal aortografi, çölyak ve SMA arteryografi, gerekirse interkostal, frenik, mamarian arteryografi uygulanarak, normal vasküler anatomi, varsa vasküler varyasyonlar, tümörün beslendiği vasküler yapılar ve tümörün vaskülarizasyonu ve besleyen damarların durumu, varsa tümör içi arteriovenöz şantlar açısından değerlendirme yapıldı. Arteryografi işlemleri selektif ve süperselektif olarak gerçekleştirildi. Selektif arteryografide aortadan çıkan dalların proksimaline kateter yerleştirildikten sonra görüntü alınırken, süperselektif arteryografide distal segmenter dallara mikrokaterler yerleştirilerek ve daha ayrıntılı görüntüler elde edildi. Lokal saha temizliği ve lokal anestezi işleminden sonra Seldinger tekniğiyle, bir kontrendikasyon olmadıkça sağ ana femoral arterden giriş yapıldı. 5 veya 6 F introducer yerleştirildikten sonra 4 veya 5F Pigtail kateter ile abdominal aortografi ve daha sonra Cobra veya

Simmons kateterler ile selektif arteryografi işlemleri yapıldı. Koaksiyel yöntemle 5-6 F diagnostik kateter içerisinden 2,7F hidrofilik mikrokater ve kılavuz tel seti kullanılarak süperselektif arteriyografi ve kemoembolizasyon işlemi gerçekleştirildi. Embolizasyon işleminde, doksorubisin yüklü mikrosferler (DC Bead) kullanıldı. Bir mikrosfer flakonuna 50 mg doksorubisin yüklenebilmektedir. Olgulara kullanılan doksorubisin dozu ortalama 70 mg (min:50-max:100) olup, kullanılan mikrosfer boyutları 70-150 μ , 100-300 μ , 70-150/100-300 μ idi. Mikrosfer boyutları tümör boyutu ve sayısına göre belirlendi.

Doksorubisin yüklü mikrosferleri kullanılabilir hale getirmek için sırasıyla şu standart işlemler uygulandı: 2 ml steril su 50 mg doksorubisin bulunan flakona enjekte edilerek homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Mikrosferlerin bulunduğu diğer flakondan ince iğneli bir enjektörle mümkün olduğunca üstündeki serum fizyolojik çekildi. Daha sonra doksorubisin karışımı bir enjektöre çekilerek, mikrosferlerin bulunduğu flakona ilave edildi. Karışım hafifçe çalkalandıktan sonra mikrosferler kırmızı renk alıncaya ve solüsyon renksiz hale gelinceye (doksorubisin kürelere yükleninceye) kadar beklendi. Bekleme süresi 70-150 μ 'luk mikrosferler için 15 dakika, 100-300 μ 'luk mikrosferler için en az 20 dakika, 300-500 μ 'luk olanlar için 40 dakika, 500-700 μ 'luklar için 75 dakika idi. Son olarak kullanmadan önce doksorubisin yüklü mikrosferler eşit miktardaki %50 serum fizyolojik ile % 50 suda eriyen 300'lük noniyonik iyotlu kontrast madde karışımına eklenerek uygulamaya geçildi. Embolizasyon işlemi diagnostik anjiyografiyi takiben yapıldı. Tümör/tümörleri besleyen arterlere selektif girilerek embolizasyon işlemi yapıldı. Embolizasyon işlemi tümör devaskülerize olana ve tümörü besleyen arterde staz oluşuncaya kadar devam edildi. Embolizasyon işlemi sonrasında, KC enzim takibi, böbrek fonksiyon takibi, bol hidrasyon, 5 gün süreyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi önerildi. Embolizasyon işleminden sonra, tedavinin etkinliği birinci, üçüncü, altıncı ayda ve birinci yılda dinamik MR veya BT tetkikleri ile m-RECIST (Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterlerine göre değerlendirildi. Tedaviye cevap, tam nekroz, parsiyel nekroz, değişiklik yok ve eskiye göre progresyon şeklinde sınıflandırıldı.

RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started
Abkürzungen: CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease.	

Şekil 5. HSK tedavisinde m-RECIST Kriterleri

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 olgunun 27'sinin dosya bilgilerine ulaşılmış olup, bunlardan 24'üne telefonla ulaşılarak, yaşam durumları hakkında bilgi alınabilmıştır ve bu 24 olgu çalışmanın olguları olmuştur. Takip süresi ortalama 17.4 ay (1-38 ay) idi. Çalışma bitim tarihinde 15 olgu (% 62,5) exitus olup, 9 olgu (% 37,5) sağ ve takiplerine devam etmekteydi. Olguların yaşları 36 ile 72 arasında değişmekte olup ortalama yaş $58,50 \pm 9,25$ yıldır. Çalışmaya 16 (%66,7) erkek, 8 (%33,3) kadın dahil edilmiştir.

Olgular yaş, cinsiyet, tümör boyut ve sayısı, tedavi dozu, tedaviye yanıtı, Child-Pugh sınıflaması, yan etkiler, BCLC Evreleme Sistemlerine göre gruplandırılmış, yaşam analizleri yapılmış ve sonuçları Tablo.2 ve Tablo.3'de verilmiştir. Yaşayan grupta en uzun takip süresi 40 ay iken, exitus olan olgu grubunda 32 ay idi. Kümülatif sağkalım oranları 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıl için sırasıyla % 82.9, % 58.1 ve % 25.1 olarak saptandı.

Tablo 2. Karakteristik özelliklerin genel dağılımları

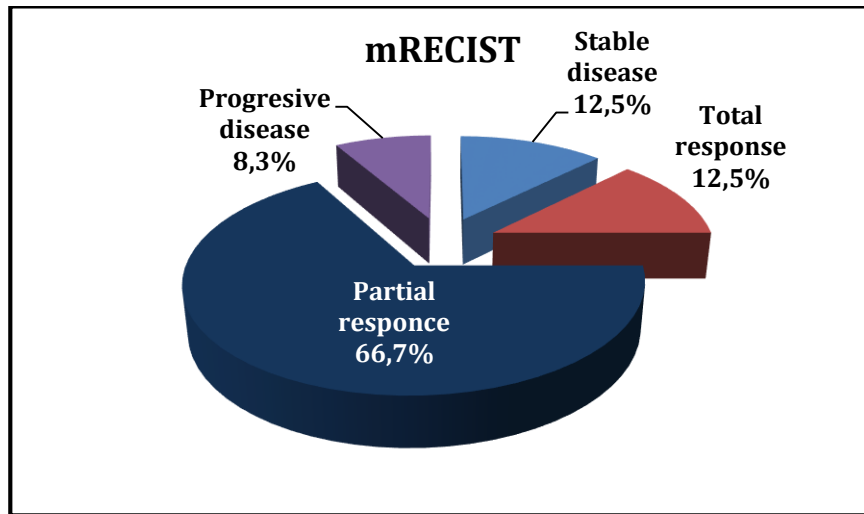
Yaş (yıl); ortalama±SD (min-mak)		58,50±9,25 (36-72)
Yaş (yıl); n(%)	<60	11 (45,8)
	≥60	13 (54,2)
Cinsiyet; n(%)	Erkek	16 (66,7)
	Kadın	8 (33,3)
Tedavi dozu; n(%)	1 doz	14 (58,3)
	1+1 doz	10 (41,7)
mRECIST (%); ortalama±SD (min-mak)		42,58±36,20
mRECIST; n(%)	Stable disease	3 (12,5)
	Total response	3 (12,5)
	Partial response	16 (66,7)
	Progresive disease	2 (8,3)
TÖ (tedavi öncesi) Lezyon boyutu (mm); ortalama±SD (min-mak)		32,79±17,89 (10-76)
TS (tedavi sonrası) Lezyon boyutu (mm); ortalama±SD (min-mak)		18,95±16,62 (0-60)
TÖ Lezyon Boyut; n(%)	< 4 cm	17 (70,8)
	≥ 4 cm	7 (29,2)
Child Pugh; n(%)	a	22 (91,7)
	b	2 (8,3)
Lezyon Sayısı; n(%)	<3	11 (45,8)
	≥3	13 (54,2)
Yan etkiler; n(%)	Majör	1 (%4,2)
	Minör	7 (%29,2)
	Yok	16 (66,7)
Mortalite; n(%)	Sağ	9 (37,5)
	Ex	15 (62,5)

Tablo 3. Mortaliteye göre değerlendirmeler

		Sağ (n=9)	Ex (n=15)	p
Yaş (yıl); <i>n</i> (%)	<60	2 (22,2)	9 (60,0)	^a 0,105
	≥60	7 (77,8)	6 (40,0)	
Cinsiyet; <i>n</i> (%)	Erkek	5 (55,6)	11 (73,3)	^a 0,412
	Kadın	4 (44,4)	4 (26,7)	
mRECIST; <i>n</i> (%)	Total response	3 (33,3)	0	^b 0,050*
	Stable disease	0	3 (20,0)	
	Partial response	5 (55,6)	11 (73,3)	
	Progresive disease	1 (11,1)	1 (6,7)	
TÖ Lezyon Boyut; <i>n</i> (%)	< 4 cm	7 (77,8)	10 (66,7)	^a 0,669
	≥ 4 cm	2 (22,2)	5 (33,3)	
Lezyon Sayısı; <i>n</i> (%)	<3	5 (55,6)	6 (40,0)	^a 0,675
	≥3	4 (44,4)	9 (60,0)	

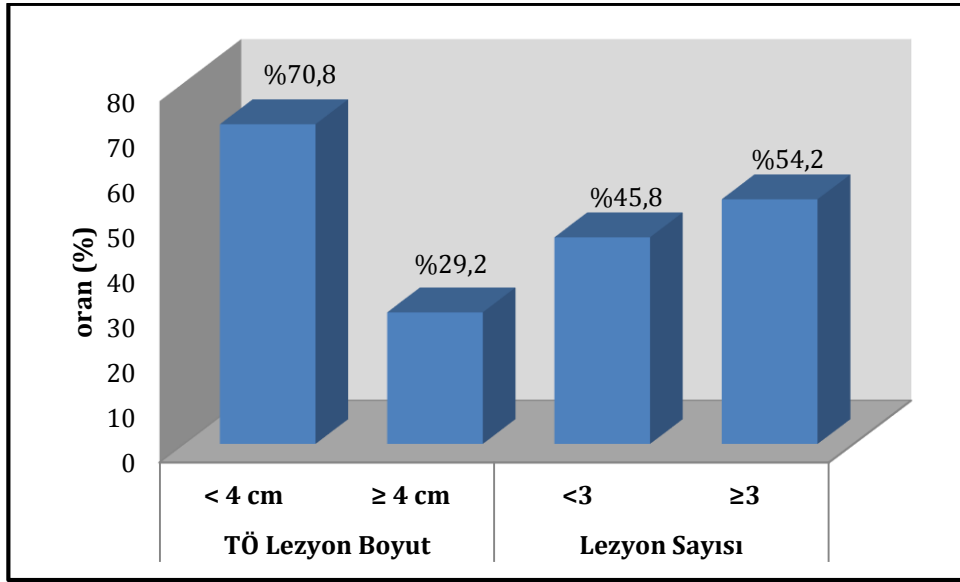
^a Fisher's Exact test ^b Fisher Freeman Halton Test* $p < 0,05$

Çalışmamızda ölçülen m-RECIST oranları ortalama $42,58 \pm 36,20$ olarak bulunmuştur. m-RECIST ölçümleri sınıflandığında, stable disease gözlenen 3 olgu (%12,5), total response gözlenen 3 olgu (%12,5), partial response gözlenen 16 olgu (%66,7) ve progresive disease gözlenen 2 olgu (%8,3) izlenmiştir.

**Şekil 6. m-RECIST dağılımı**

Çalışmamızda tedavi öncesi lezyon boyutları ortalama $32,79 \pm 17,89$ mm olup, index lezyon boyutu 4 cm altında olan 17 olgu (%70,8) görülürken, 7 olguda (%29,2) ise index lezyon boyutları 4 cm ve üzerinde saptanmıştır. Tedavi sonrası index lezyon boyutu $18,95 \pm 16,62$ mm olarak ölçülmüştür.

Olgular lezyon sayısına göre gruplandırıldığında ise lezyon sayısı 3'ün altında olan 11 olgu (%45,8) saptanmış olup, bunlardan 5 olguda bir lezyon, 6 olguda iki lezyon mevcuttur. Lezyon sayısı 3 ve üzerinde olan ise 13 olgu (%54,2) saptanmış olup bunlarında 6'sında üç lezyon, 2'sinde dört lezyon, 1'inde beş lezyon ve 4'ünde beşten fazla lezyon mevcuttur.



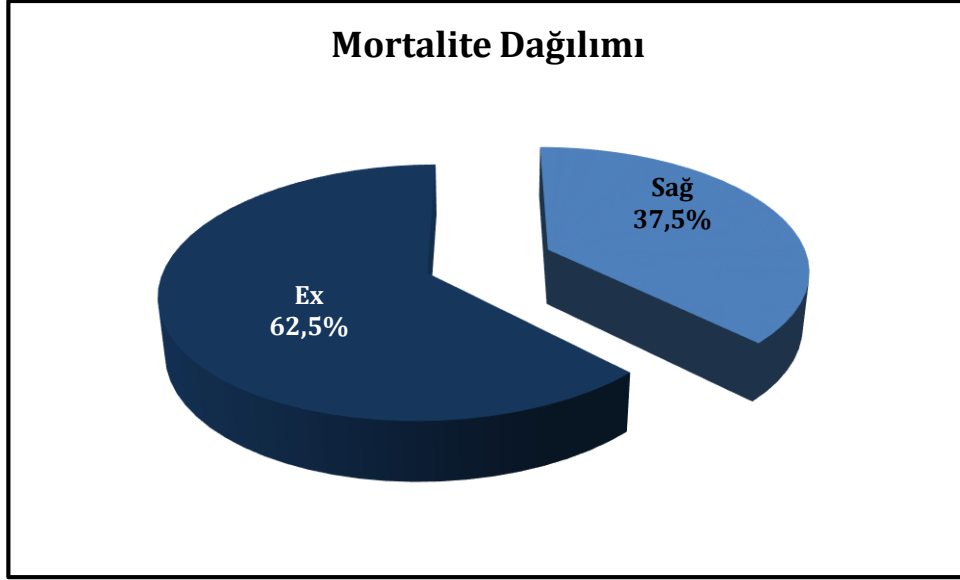
Şekil 7. Lezyon boyutu ve lezyon sayısına göre dağılım

Çalışmamızda Child-Pugh A Grubu olan 22 olgu (%91,7) görülürken, 2 olgu (%8,3) Child Pugh B Grubu olarak görülmektedir. Child-Pugh B gurubundaki olgu sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

İşlem sırasında ve sonrasında görülen yan etkiler incelendiğinde, nispeten majör yan etki saptanan 1 olgu (%4,2) görülürken 7 olguda (%29,2) minör yan etkiler saptanmıştır. Olgularımızda, işlem sonrasında, KC absesi, kolesistit, KC enfarktı, hemoperitonium gibi major komplikasyonlar izlenmemiş olup, ateş, ağrı, bulantı, kusma gibi minör komplikasyonlar izlenmiştir. Sadece bir olguda işlem sonrası akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişmiş olup gerekli medikal tedavi sonrası hızlı düzelme sağlanmıştır. İşleme bağlı mortalite gözlenmemiştir. İşlem öncesinde, tüm

olgularımızda bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altında olup, işlem sonrasında gerek bilirubin düzeylerinde, gerekse KC enzimlerinde anlamlı artışlar izlenmemiştir.

Çalışmanın sonunda mortalite saptanan 15 olgu (%62,5) mevcuttur. Mortaliteye doğrudan etki bakımından olguların yaş ve cinsiyetlere göre dağılımları ve tedavi dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 8. Mortalite dağılımı

mRECIST sınıflaması mortaliteye doğrudan etki bakımından sınırda anlamlı farklılık göstermiştir ($p\leq 0,05$). Mortalite saptanan olgularda stable disease ve partial response oranları anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Mortalite saptanmayanlarda ise total response oranı yüksektir. Stable disease olgularda, odds oranı 1,750 (%95 CI:1,21-2,54) olarak saptanmıştır. Partial response için odds oranı ise 2,200 (%95 CI:0,38-12,57) olarak saptanmıştır.

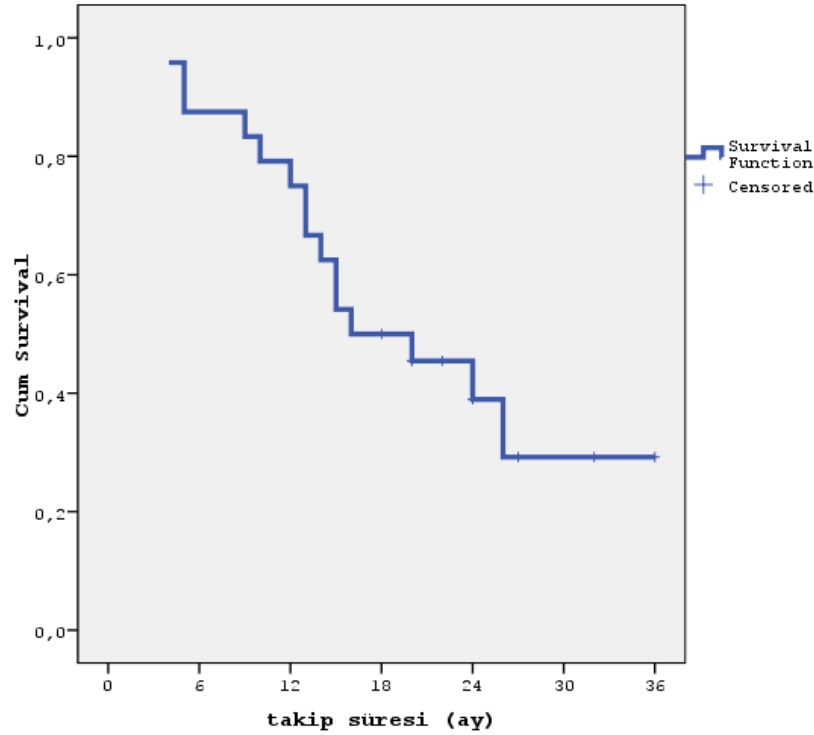
Mortaliteye doğrudan etki bakımından tedavi öncesi index lezyon boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortaliteye doğrudan etki bakımından lezyon sayısı sınıflamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Genel Sağkalım Analizi

Çalışmamızda bulunan toplam 24 olgunun 9'u yaşarken (%37.5); çalışma sonunda 15 ölüm (%62.5) gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi 20.98 ± 2.42 ay, medyan sağkalımı 16 aydır. En son ölüm 32. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif

sağkalım oranı %29.2, standart hatası %11.6'dır. 12. ay sağkalım oranı % 82,91; 24.ay sağkalım oranı %58,14 ve 36. ayda sağkalım oranı%25,14 olarak saptanmıştır.



Şekil 9. Genel Sağkalım analizi

Tablo 4. Cinsiyetlere Göre Sağkalım Analizi

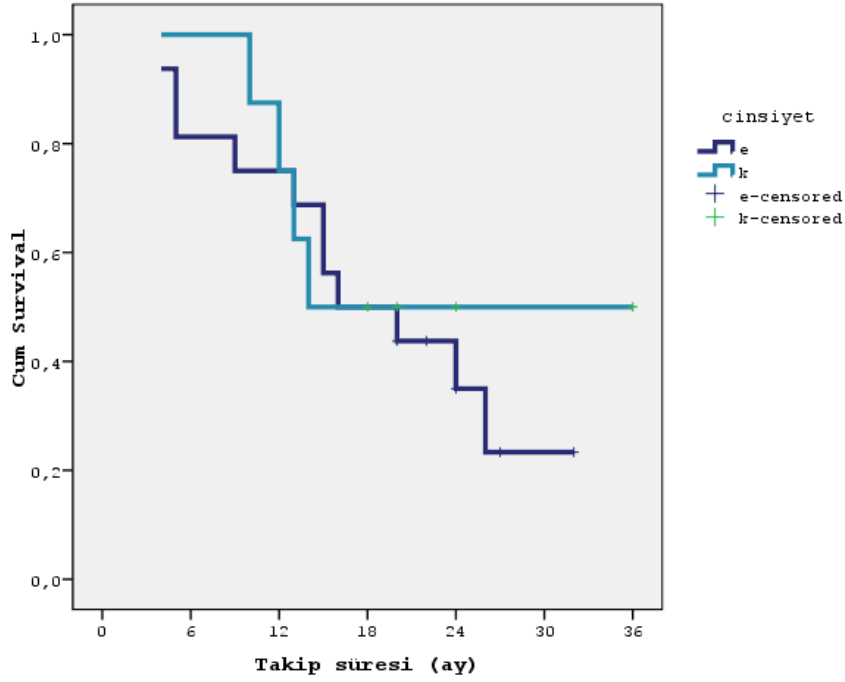
Cinsiyet	Sayı	Ölüm	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	Medyan
Erkek	16	11	5	%31,3	18.97±2.51	16,0
Kadın	8	4	4	%50,0	24.12±4.21	14,0

Kaplan-Meier Analizi

Olgular cinsiyete göre gruplandırıldığında erkeklerde; 5 olgunun yaşadığı (%31.3); 11 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 18.97±2.51 ay, medyan sağkalım süresinin ise 16 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 26. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %23.3, standart hatası %12.7'dir.

Kadınlarda ise 4 olgunun yaşadığı (%50.0); 4 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 24.12±4.21 ay, medyan sağkalımın 14 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 14. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %50, standart hatası %17.7'dir.

Cinsiyetlere göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.650$; $p>0.05$).



Şekil 10. Cinsiyetlere Göre Sağkalım Grafiği

Tablo 5. Yaşlara Göre Sağkalım Analizi

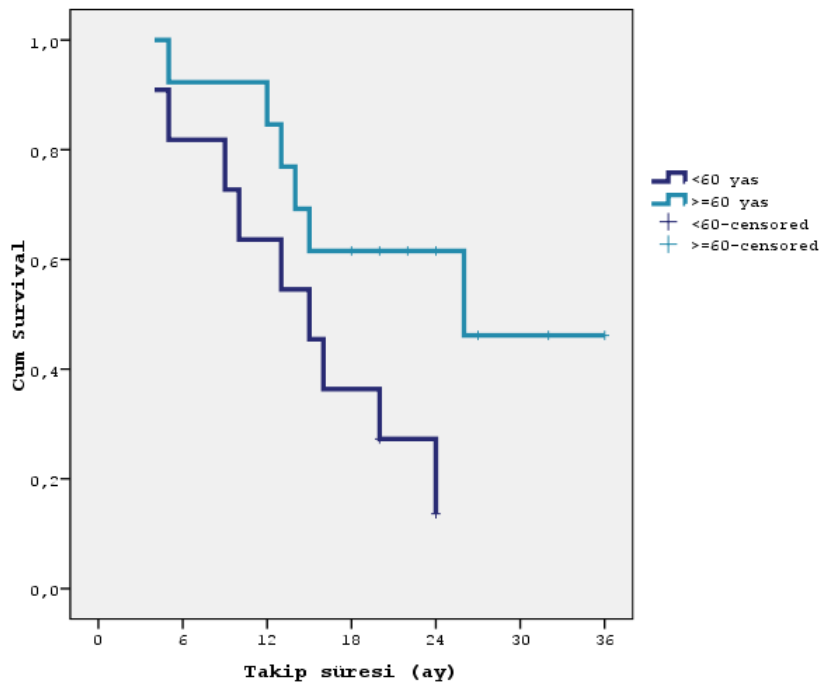
Yaş	Sayı	Ölüm	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	Medyan
<60	11	9	2	%18,2	14.90±2.27	15,0
≥60	13	6	7	%53,8	25.15±3.27	26,0

Kaplan-Meier Analizi

Olgular yaşlarına göre 60 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında altmış yaş altında; 2 olgunun yaşadığı (%18.2); 9 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 14.90 ± 2.27 ay, medyan sağkalım süresinin ise 15 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 24. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %17.6, standart hatası %11.7'dir.

Altmış yaş üzerinde ise 7 olgunun yaşadığı (%53.8); 6 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 25.15 ± 3.27 ay, medyan sağkalımın 26 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 26. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %46.2, standart hatası %16.7'dir.

Yaşlara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p:0.042$; $p<0.05$). Altmış yaş üzerinde sağkalım oranı daha yüksek olarak saptanmıştır.



Şekil 11. Yaşlara Göre Sağkalım Grafiği

Tablo 6. Tedavi Öncesi Lezyon Boyutuna Göre Sağkalım Analizi

Lezyon boyutu	Sayı	Ölüm	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	Medyan
<4 cm	17	10	7	%42,2	21.25 ± 3.03	24,0
≥4 cm	7	5	2	%28,6	17.43 ± 1.93	16,0

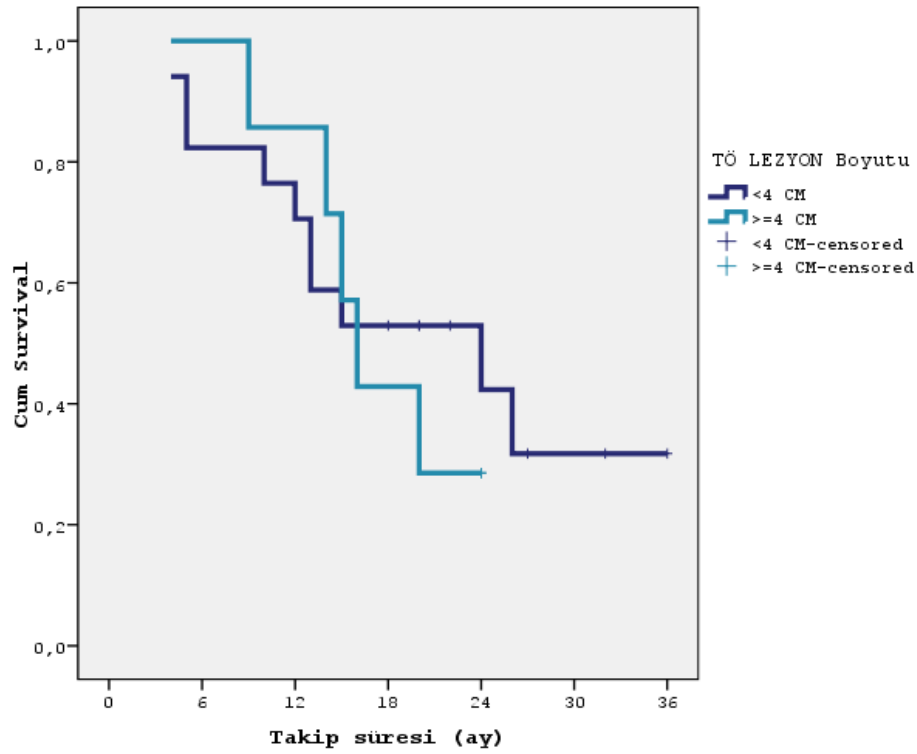
Kaplan-Meier Analizi

Tedavi öncesi index lezyonun boyutlarının 4 cm altı ve üstü olarak gruplandırıldığında lezyon boyutu 4 cm altında olanlarda; 7 olgunun yaşadığı (%42.2); 10 olgunun (%57.8) öldüğü gözleendi; ortalama sağkalım süresinin 21.25 ± 3.03 ay,

medyan sağkalım süresinin ise 24 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 26 ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %31.8, standart hatası %13.7’dir.

Lezyon boyutu 4 cm üzerinde olanlarda ise 2 olgunun yaşadığı (%28.6); 5 olgunun (%71.4) öldüğü gözlemlendi; ortalama sağkalım süresinin 17.43 ± 1.93 ay, medyan sağkalımın 16 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 20. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %28.6, standart hatası %17.1’dir.

Lezyon boyutuna göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.737$; $p>0.05$).



Şekil 12. Tedavi Öncesi Lezyon Boyutuna Göre Sağkalım Grafiği

Tablo 7. Lezyon Sayısına Göre Sağkalım Analizi

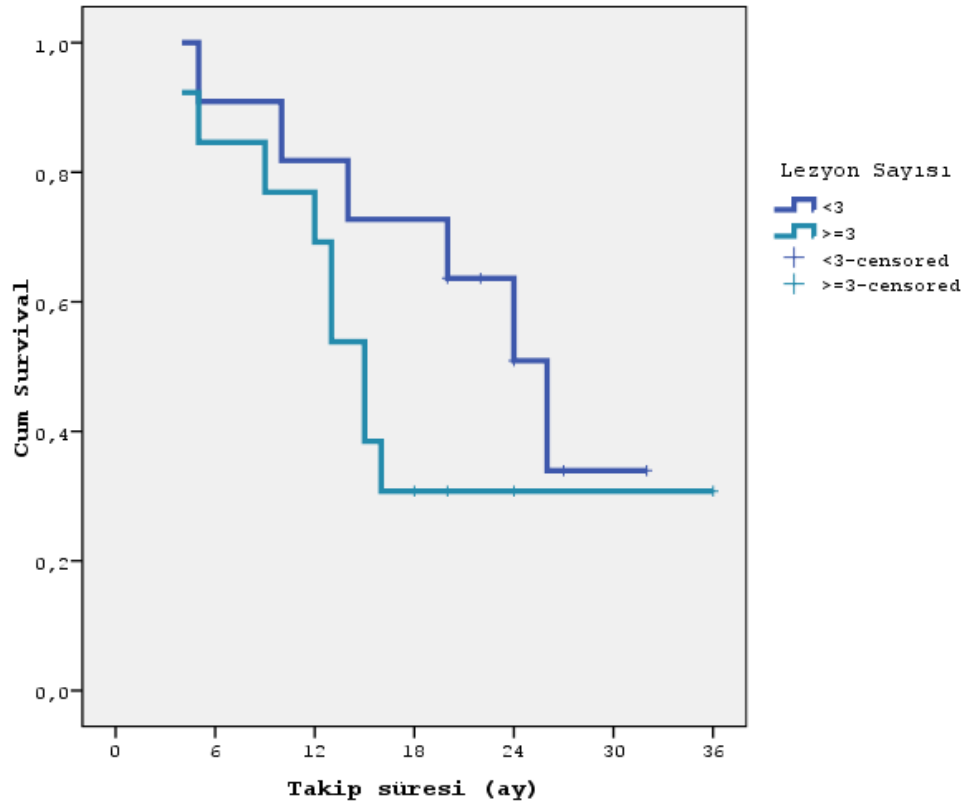
Lezyon sayısı	Sayı	Ölüm	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	Medyan
<3	11	6	5	%45,5	22.78 ± 2.81	26,0
≥ 3	13	9	4	%30,8	18.92 ± 3.29	15,0

Kaplan-Meier Analizi

Olgular lezyon sayısına göre 3 lezyon altı ve üstü olarak gruplandırıldığında lezyon sayısı 1 ve 2 olanlarda; 5 olgunun yaşadığı (%45.5); 6 olgunun öldüğü (%54.5) gözlemlendi; ortalama sağkalım süresinin 22.78 ± 2.81 ay, medyan sağkalım süresinin ise 26 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 26 ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %33.9, standart hatası %17.6'dır.

Lezyon sayısı 3 ve üzerinde olanlarda ise 4 olgunun yaşadığı (%30.8); 9 olgunun öldüğü gözlemlendi (%69.2); ortalama sağkalım süresinin 18.92 ± 3.29 ay, medyan sağkalımın 15 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 16. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %30.8, standart hatası %12.8'dir.

Lezyon sayısına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.217$; $p>0.05$).



Şekil 13. Lezyon Sayısına Göre Sağkalım Grafiği

Tablo 8. mRECIST’e Göre Sağkalım Analizi

mRECIST	Sayı	Ölüm	Yaşayan	Ortalama Sağkalım Süresi	Medyan
Total response	3	-	3	23,66±1,15	20,0
Stable disease	3	3	0	14.33±3.28	12,0
Partial response	16	11	5	17,49±2.74	16,0
Progresive disease	2	1	1	10.00±6.36	6.0

Kaplan-Meier Analizi

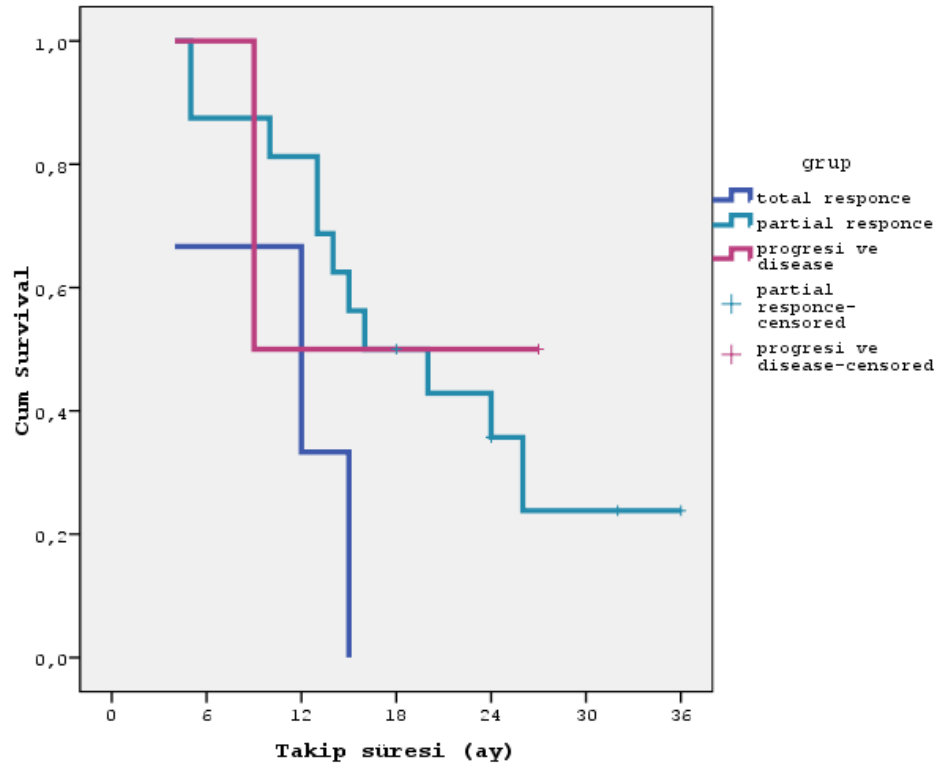
Olgular tedavi sonrası tümör yanıtı açısından mRECIST kriterlerine göre gruplandırıldığında Total response olgularda; mevcut olan 3 olgunun tamamının yaşadığı gözlenmiştir; ortalama sağkalım süresinin 23.66±1.15 ay, medyan sağkalım süresinin ise 20 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Stable disease olgularda; ortalama sağkalım süresinin 14.33±3.28 ay, medyan sağkalım süresinin ise 12 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 15. ayda görülmüştür.

Partial response olgularında ise; ortalama sağkalım süresinin 17.49±2.74 ay, medyan sağkalımın 16 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 32. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %29.2, standart hatası %12.7’dir.

Progresive disease olgularında ise; ortalama sağkalım süresinin 10.00±6.36 ay, medyan sağkalımın 6 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 9. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %88,7 standart hatası %35.4’dir.

mRECIST kriterlerine göre, Stable disease, Partial response ve Progresive disease gruplarının sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.130; p>0.05). Anlamlı bulunmaması partial response grubu dışındaki gruplarda olgu sayılarının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 14. mRECIST kriterlerine Göre Sağkalım Grafiği

Çalışmaya alınan olguların tedavi dozları incelendiğinde, 1 doz alan 14 olgu (%58,3), 1+1 doz alan ise 10 olgu (%41,7) bulunmakta olup tedavi dozu ile sağkalım süreleri arasında ilişki bulunamamıştır.(p=0.290)

5. TARTIŞMA

Hepatosellüle karsinom tüm dünyada mortalitesi en yüksek kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. Birçok hastada tanı anında tümör inoperable'dır. Opere edilebilir hastalarda cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu kür için var olan tek seçenektir⁸⁹. Tedavisiz olgularda sağkalım oranları oldukça değişkenlik göstermekle birlikte hastaların prognozu karaciğer rezervi, tümörün morfolojik yapısı, serum albumin ve bilirubin değerleri, Okuda ve Child evresi, asit varlığı gibi faktörlerle etkilenmektedir⁹⁰⁻⁹¹⁻⁹²⁻⁹³⁻⁹⁴. Özel bir tedavi almamış 229 HSK hastası Okuda ve arkadaşları tarafından geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve tüm grubun ortalama sağkalım süresi 1.6 ay olarak bulunmuştur⁹⁵. Yeung ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada yalnızca semptomatik tedavi alan 106 HSK hastasının ortalama sağkalımı 3 ay olarak bulunmuştur⁹⁶.

Tümörün karakterinin, biyolojik özelliklerinin, dikkatli ve multidisipliner değerlendirilmesi, karaciğer fonksiyonu ve rezervi ve fiziksel kapasite HSK'da seçilecek ilk tedavi açısından kritik öneme sahiptir^{97,98}. Hangi hastaya hangi tedavi protokolünün uygulanacağı Barcelona Karaciğer Evreleme Sistemi'nde (BCLC) çok iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Buna göre çok erken evre (stage 0 BCLC) ve erken evre (stage A BCLC) HSK olgularında, mevcut çalışmalarda 5 yıllık sürvisi %50 üzerinde olan cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu ve radyofrekans ablasyon gibi küratif tedavi seçenekleri uygundur⁹⁹.

Karaciğer transplantasyonu; gelişebilecek nüks HSK odakları açısından yatkınlığı olan hastalık zeminindeki karaciğeri elimine etmesi ile en gözde tedavi yöntemidir. Ancak intermediate evre (stage B BCLC) ve advanced evredeki (stage C BCLC) tümörler anrezektabl olup transplantasyon sonrası ise sıklıkla nüks tümör gelişmektedir^{100,101}. Bu nedenle bu gruptaki hastalarda daha uzun sağkalım süreleri elde etmek açısından sorafenibin kullanıldığı sistemik kemoterapi ve kemoembolizasyon gibi palyatif tedaviler seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (102,303). BCLC evreleme sistemine göre intermediate evredeki HSK'larda TAKE tedavisi uygun iken, advanced evredeki HSK'larda ise bir multikinaz inhibitörü olan sorafenibin kullanıldığı sistemik kemoterapi uygun seçenek olarak tanımlanmıştır^{104,105}.

HSK büyük oranda karaciğerin arteriyel sisteminden beslenen bir tümör olduğu için kan akımının blokajı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak bu hastalarda arteriyel akımın cerrahi yöntemler ile blokajı yüksek morbitite ve mortaliteye yol açmaktadır. Yine tedavi seçeneği olarak kullanılan sistemik kemoterapinin ciddi yan etkileri sorun yaratmaktadır. Bu ciddi yan etkilerini azaltmak amacıyla kemoterapötik ajanın tümör bölgesine yüksek dozda direk olarak verilmesi ve bu ajanların tümör içinde kalma süresinin uzatılmasına yardımcı tekniklerin kullanılması ve transarteriyel yoldan kan akımı blokajı yapılarak lokal tümör kontrolü sağlayabilen kemoembolizasyon yöntemleri geliştirilmiştir¹⁰⁶. Hepatosellüler karsinom uzun süre karaciğerde sınırlı kalmakta ve uzak metastaz ancak ileri evrelerde yapmaktadır¹⁰⁷. Kemoterapinin intraarteriyel verilmesi ve belirli bir derecede arteriyel embolizasyon yapılması tümör içindeki ilaç konsantrasyonunu arttırırken işlemin sistemik toksisitesini de azaltmakta ve iskemiye uğrayan tümör hücresinin içine kemoterapötik ajanın daha kolay geçişini sağlamaktadır^{108,109}.

TAKE tedavisi; embolizan ajanlarla vasküler obstruksiyon sağlanması ve müteakiben lipiodol ile emülsiyone edilmiş kemoterapötik ajanların transkateter olarak tümör içerisine verilmesi ve dağıtılması kombinasyonundan oluşur. TAKE tedavisi, yapılan çalışmalarda, olgularda % 15-55 arasında kısmi cevaba (partial response) ulaşmakta, tümör progresyonunu ve makrovasküler invazyonu anlamlı bir şekilde geciktirmektedir. TAE ve TAKE tedavilerinin sağkalım süresine olan katkısı, karşıt sonuçları olan birkaç randomize kontrollü çalışmada ele alınmıştır¹¹⁰⁻¹¹⁶.

Bir çalışmada toplam 516 hasta içeren 7 çalışmanın meta-analizleri değerlendirilmiş olup, tedavi almamış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAE-TAKE grubunda sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar bildirilmiştir¹¹⁷. Ayrıntılı analizlerin yapıldığı 4 çalışmada ise kemoterapötik ajan olarak cisplatin ve doksorubisin kullanılan TAKE tedavisinde sağkalım süresine anlamlı katkılar izlenmiştir, ancak TAE yapılan olgularda sağkalım süresinde anlamlı artış izlenmemiştir¹¹⁸. Lo ve Llovet'in yaptıkları çalışmalarda ise TAE tedavisinin sağkalım süresine olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir^{119,120}. Llovet çalışmasında sağkalım süresine etki eden primer parametrenin tümörün tedaviye cevabı olduğunu bildirmiştir¹²¹. Yine yapılan çalışmalarda TAKE yapılan intermediate evre olgularda medyan sağkalım süresinin 20 ay olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmaların sonucu olarak

TAKE tedavisi; HSK tanısı olan intermediate evredeki ve kanserle ilişkili semptomlar gözlenmeyen, vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılımı olmayan hastalarda standard tedavi yöntemi olarak yerini almıştır^{122,123}.

Uygun ve dikkatli hasta seçimi yapıldığında, TAKE’de tedaviye bağlı ölümler %2’ den az olarak beklenmektedir. TAKE için en uygun adaylar asemptomatik, korunmuş karaciğer fonksiyonuna sahip, vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılımı olmayan hastalardır¹²⁴.

TAKE tedavisinde, karaciğer fonksiyonu ve rezervi dikkatli bir seçim için kritik bir parametredir. Seçilen hastalar korunmuş karaciğer fonksiyon ve rezervine sahip olmalıdır (çoğunlukla Child A grubu ve asit izlenemeyen Child B grubu). Bu kriterleri sağlamayan hastalarda TAKE tedavisi sırasında ve sonrasında karaciğer yetmezliği ve ağır yan etkiler ortaya çıkabilir¹²⁵. Makroskopik vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım TAKE için major kontrendikasyondur. Lo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PV invazyonu olan subgruplarda TAKE tedavisinin sağkalıma katkı sunmadığı bildirilmiştir¹²⁶. TAKE için kesin ve rölatif kontrendikasyonlar önceki çalışmalarda ve ayrıca çalışmamızda önceki bölümlerde ayrıntılı olarak gösterilmiştir¹²⁷.

Tedavi protokolünde hangi kemoterapötik ajanın en uygun olduğu ve tekrar tedavilerinin stratejisi konusunda yeterli kanıt yoktur ancak yine de bu tedavi prosedürünün yılda 3-4 kez yapılması ve standard ajan olarak doksorubisin veya cisplatin kullanılması önerilmektedir. Daha sık aralıklarla yapılan tedavi rejimleri karaciğer yetmezliğini indükleyebilir. Tümör komşuluğundaki normal karaciğer dokusunun etkilenmemesi açısından TAKE ‘de süperselektif yaklaşımlar önerilmektedir¹²⁸.

TAKE aynı zamanda erken evre HSK’lı hastalarda; transplantasyon, cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon gibi küratif tedavilere engel olan durumlarda ve bazı durumlarda perkütan tedavilerle birlikte kombine olarak kullanılabilir.

Konvansiyonel TAKE’de standart teknik embolizan bir ajanla tümör damarlarını embolize etmek ve iodize-oil ile karıştırılmış doksorubisin ve sisplatin gibi kemoterapötik ajanlardan oluşan vizköz bir emülsiyonun intraarteryel olarak verilmesi ve sonucunda tümör dokusunda güçlü sitotoksiste ve iskemi oluşturmıştır¹²⁹.

c-TAKE'nin (klasik-konvansiyonel TAKE- lipiodol ile yapılan) önemli bir sınırlaması kullanılan teknikteki ve tedavi şemasındaki farklılıkların uyumsuzluk oluşturmalarıdır. Bu sınırlamalar c-TAKE'nin standard onkoloji tedavisi olarak kabul edilmesini engellemiştir. DEB-DOX ile yapılan TAKE'de (DC bead TAKE- ilaç yüklenebilen partiküller ile yapılan TAKE) ise c-TAKE'de yapılamayan teknik tutarlılık ve tekrarlanabilirlik mevcuttur^{130,131}.

Konvansiyonel TAKE tedavisi; yapılan çalışmalarda olgularda sağkalım süresini uzatmasına rağmen sıklıkla işlem sonrası oluşan değişik şiddetteki postembolizasyon sendromuna yol açmakta ve c-TAKE birçok hasta tarafından iyi tolere edilememektedir¹³². Ek olarak düşük yaşam kalitesi ve tedaviyle ilişkili major komplikasyonlar sıklıkla rapor edilmektedir¹³³.

Güncel çalışmalarda c-TAKE ile kıyaslandığında DEB-DOX TAKE tedavisinde; tedavinin efektifitesinde azalma olmadan hastaların bu tedavi protokolüne daha iyi tolerans gösterdiği ve işlem sonrası gelişen postembolizasyon sendromlarının daha tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir¹³⁴.

TAKE tedavisinde antitümöral aktiviteyi arttırmak ve klinik yararlar sağlamak açısından son yıllarda bazı stratejiler geliştirilmiştir. İdeal TAKE prosedüründe; tümör damarlarında optimal bir obstruksiyonun sağlandığı embolizasyon ile birlikte kullanılan kemoterapötik ajanın intratümöral alanda maksimum ve devamlılık gösteren bir konsantrasyonda olması ve bu ajanın minimal sistemik toksisite göstermesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla geliştirilen embolik mikrosferlerin (DEB) kemoterapötik ajanları bağlama ve bir haftanın üzerinde bir süre boyunca bu ajanları kontrollü olarak tümör dokusuna salma yeteneği vardır. Bu strateji, kemoterapötik ajanın ihmal edilebilir bir sistemik ilaç düzeyi ile birlikte intratümöral lokal konsantrasyonunu arttırmıştır¹³⁵.

DEB-DOX, FDA onaylı, hipervasküler tümörler için kullanılan embolizan bir partikül sistemidir. Ayrıca bu ürün Avrupada çeşitli merkezlerde TAKE tedavisinde kullanılmak üzere değerlendirilmiştir. Bu partiküller sulfonik asid grubuyla modifiye edilmiş poli-vinil alkol mikrosferleri içermektedir ve 100-900 mikron arasında değişen farklı boyutlarda mevcuttur. DEB-DOX TAKE'de standard bir prosedürde 100- 300 mikron aralığındaki partiküller kullanılmalıdır. Partiküller kendilerine bağladığı kemoterapötik ajanları yüksek dozda tümör içine atarlar ve bu dağıtım belli bir süre boyunca devamlı bir şekilde olmaktadır¹³⁶.

Partiküllerin, boyutuna ve kemoterapötik ajanın dozuna bağlı olarak doksorubisini aktif olarak solusyondan alıkoyduğu gösterilmiştir. İlacın iyon değişimi mekanizmasıyla uptake'i ve solusyonda başka iyonik ajan olmaması sayesinde partiküller 40 mg doxorubicin/ml ye kadar maksimum olarak hidrate partikül formunu alabilir ve solusyondaki doksorubisinin yüzde 99 kadarını alabilir. TAKE tedavilerinde, 2ml lik partikül flakonlarına 25-37.5 mg doxorubicin/ml yüklenmesi pratik terapötik doz ve optimum karakterizasyonu sağlaması açısından tavsiye edilmektedir¹³⁷.

Enjektör ve tüplere konmuş doksorubisin yüklü partiküller buzdolabında 14 güne kadar yeterli düzeyde kimyasal stabilitesini korumaktadır. Bu karışıma kontrast gibi katkı maddeleri eklendiğinde ise soğuk ortamda 7 güne kadar kimyasal stabilitesini koruyabilmektedir¹³⁸. c-TAKE'de popüler yöntem embolizan ajanın intraarteryel verilmesini müteakiben lipidiola bağlanmış kemoterapötik ajanın tümör içerisine verilmesidir ancak son yıllarda optimal embolizasyon sonrasında ilaç yüklenebilen partiküller (DEB) ile yapılan DEB-TAKE, lipidiol bazlı rejimlere önemli bir alternatif olmuştur¹³⁹.

Kemoembolizasyonun avantajı HSK hastalarındaki sistemik kemoterapinin non-toksik dozda ulaşamadığı intratümöral yüksek kemoterapötik kontrasyona ulaşmaktır. Ancak bu c-TAKE'de kemoterapötik ajanın salınımı ve lokal konsantrasyonlar standardize edilememektedir. DEB partiküllerinde ise öngörülebilir farmakokinetik mevcuttur. Aynı zamanda kanser hücresiyle daha yüksek ilaç teması ve daha yüksek dozda ilaç bağlayabilme imkanı sağlar. DEB partikülleri yararlı klinik karakteri ve yararlı farmakokinetiği kanıtlanmış ilaç yüklenebilen partiküllerdir¹⁴⁰.

Terapötik etkiyi maksimize etmek, daha yüksek dozda kemoterapötik ajanların verilmesi ve bu ajanların tümörle temasını daha uzun kılmak için ilaç yüklenebilen partiküllerle yapılan TAKE tedavisi (DEB TAKE) prosedürü geliştirilmiştir¹⁴¹. DEB-TAKE yöntemi, standardizasyona imkan sağlayacak özelliklere sahiptir. DEB-TAKE, ideal bir embolizasyon yönteminden beklenen düşük serum kemoterapötik madde düzeyi, dolayısıyla düşük toksisite ve yan etki, yüksek tümör içi konsantrasyon, uzun ve kontrollü salınım gibi özelliklerin hepsini taşıyan bir yöntemdir¹⁴².

Varela ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda tedavi sonrasında c-TAKE'de doksorubisin serum seviyelerinin ilk 10 dakikada 10-15 kat fazla olduğunu ve DC Bead TAKE'ye göre 4 kat daha uzun süre kanda kaldığını göstermişlerdir¹⁴³. Lammer ve

ark.'ları c-TAKE'de serum AST ve ALT değerlerinin DC BeadTAKE'ye göre yaklaşık 2 kat fazla arttığını bildirmişlerdir¹⁴⁴. Hong ve ark.'ları ise çalışmalarında intraarteriyel tedavideki tümör içi doksorubisin seviyesi ile DC Bead tedavisindeki seviyeyi karşılaştırmışlardır. DCBead tedavisinde tümör içi pik seviye ile intraarteriyel tedavideki pik seviye arasında yaklaşık 2 kat fark olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada intraarteriyel tedavide ilk birkaç saat içerisinde tümörde doksorubisinin temizlendiği, DEB-TAKE yönteminde ise haftalarca kalabildiği gösterilmiştir¹⁴⁵.

DEB-DOX TAKE; intermediate evre HSK hastalarında transkateter tedavide kullanılan ve tercih edilen yöntem olmaya hızla devam etmektedir. DEB-DOX TAKE de kemoterapötik ajanın lokal kontrollü salınımını sağlayan, intraarteriyel verilen, ilaç yüklenebilen ve embolizan ajanlarla kombine etkileri olan özelliklere sahiptir¹⁴⁶.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar DEB-DOX'un güvenli bir farmakokinetiğe sahip olduğunu aynı zamanda efektif bir antitümöral aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir¹⁴⁷.

Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalar DEB-TAKE tedavisinin lokal olarak tümöral doku üzerinde kombine şekilde iskemi ve sitotoksik etki yaptığını ve ilaca bağlı sistemik etkilenmenin düşük olduğunu göstermiştir¹⁴⁸.

Doksorubisin yüklü DC BEAD embolik mikrosfer kullanılan TAKE'nin klinik değerleri ve sonuçları ve c-TAKE ile karşılaştırılması birkaç randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

Toplam 201 avrupalı hasta içeren multi merkezli bir çalışmada lipiodol ve DEB-DOX kullanılan gruplar karşılaştırıldığında DEB-DOX grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan karaciğerde toksisite oranlarında düşme ve ilaca bağlı yan etkilerde azalma bildirilmiştir¹⁴⁹. Sadick ve arkadaşları 24 olgu içeren bir çalışmada DEB-TAKE'nin güvenli ve efektif bir prosedür olduğunu ve kısa sürede etkili tümör cevabı aldıklarını bildirmişlerdir¹⁵⁰. Lammer ve arkadaşlarının c-TAKE ve DEB-TAKE'yi karşılaştırdığı randomize bir Faz 2 çalışmasında, DEB-TAKE tedavisi alan olgularda karaciğer toksisitesinde anlamlı düşüş, ilaç ile ilişkili yan etkilerde azalma ve daha iyi bir antitümöral aktivite görülmüştür¹⁵¹. Malagari'nin yaptığı iki çalışmada ise DEB-TAKE tedavisi alan hasta grubunda c-TAKE ile kıyaslanınca daha yüksek tümör cevap oranları ve daha uzun tümör progresyon zamanları elde edilmiştir¹⁵². Kaijunhang ve arkadaşları 700 hasta içeren ve 7 çalışmadan oluşan meta-analiz değerlendirmelerinde DEB-TAKE

ve c-TAKE'yi objektif tümör cevabı, sağkalım oranı ve yan etki açısından kıyasladılar. DEB-TAKE grubunda daha iyi sağkalım oranı ve tümör cevap oranları elde ettiler. İki grupta yan etkiler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak DEB-TAKE'nin uygun HSK hastalarında iyi bir seçim olduğunu bildirdiler¹⁵³. Golfieri ve arkadaşları 89'u DEB-TAKE, 88'i c-TAKE tedavisi alan toplam 177 olgudan oluşan çalışmalarında; bu iki grubu tümör progresyon zamanı, yan etkiler ve 2 yıllık sağkalım oranları açısından karşılaştırdılar. İki grup kıyaslandığında tümör cevap oranlarında anlamlı farklılık izlenmedi. Tümör progresyon zamanı iki grub için de 9 ay olarak bulundu. Her iki grupta benzer oranlarda yan etkiler görüldü ancak tedavi sonrası ağrı c-TAKE'de daha sık ve daha şiddetli izlenmiştir. 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları DEB-TAKE ve TAKE için sırasıyla %86, %56 ve %83, %55 bulundu. Bu çalışmada Child grubu, serum albümin düzeyi, tümör odak sayısı sağkalımı etkileyen parametreler oldu¹⁵⁴. Yine benzer şekilde Gao ve arkadaşlarının DEB-TAKE ve c-TAKE tedavilerini karşılaştırmak için 693 hasta içeren toplam 7 çalışmanın meta-analizini yaptıkları değerlendirme sonucunda DEB-TAKE'nin c-TAKE ile aynı seviyedeki cevap ve sağkalım oranlarını yakaladığını ancak iki prosedür arasında anlamlı farklılık olmadığını ve bu konuyla ilgili daha geniş çalışmaların yapılması gerektiğini bildirmişlerdir¹⁵⁵. Song Mj ve arkadaşları 2008-2011 yılları arasında 60'ı DEB-TAKE ve 69'u c-TAKE tedavisi alan toplam 129 kişilik çalışmada c-TAKE ve DEB-TAKE yöntemlerini karşılaştırdılar. Tedaviye tümör cevabı DEB-TAKE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yine tümörün progresyon zamanı DEB-TAKE grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi (DEB-TAKE'de 12 ay, TAKE'de 8 ay). Ancak karaciğer toksisitesi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı¹⁵⁶.

Malagari ve arkadaşları DEB-TAKE yapılan toplam 173 HSK'lı olgu grubunda yaptıkları çalışmada; 1, 2, 3, 4 ve 5. yılların kümülatif sağkalım oranını sırasıyla %93, %83, %62, %41 ve %22 olarak buldular. Olguları Child A ve Child B grubu olarak karşılaştırdıklarında ise Child A grubunda sağkalım oranını ve medyan sağkalımı Child B grubuna göre anlamlı yüksek buldular. Tümör çapı 5 cm'nin altında olan olgularda daha yüksek sağkalım oranları izlendi. Çalışmada lezyon sayısı, lezyon vaskülarizasyonu, tümör cevabı, objektif cevap, lezyon boyutu, Child sınıflaması sağkalım oranları açısından belirleyici değerlerdi¹⁵⁷. Cannon ve arkadaşları, 40'ı multinodüler HSK'lı olan 126'sı ise non-multinodüler HSK'lı olan toplam 176 kişilik olgu grubunda yaptıkları çalışmada; multinodüler HSK'lı olan grupta tedaviye cevap

oranı %56, medyan sağkalım 8 ay; diğer grupta ise cevap oranı %57, medyan sağkalım 5 ay olarak bulundu. Bu sonuçlara göre multinodüler HSK'nın daha ileri bir evreyi gösterdiğini ancak yine de DEB-TAKE'nin bu grup olgularda mevcut tedavilere göre daha güvenli ve efektif olduğunu bildirmişlerdir¹⁵⁸. Malagari ve arkadaşlarının DEB-TAKE tedavisi alan toplam 71 olguda yaptıkları bir çalışmada 11 olguda komplet nekroz gelişti. 12, 18 ve 24 aylık sağkalım oranları sırasıyla %97, %94 ve %91 idi. Bu çalışmanın sonucunda DEB-TAKE'nin efektif ve güvenli olduğunu, yüksek tümör cevap ve sağkalım oranları elde edildiğini bildirdiler¹⁵⁹. Malagari ve arkadaşlarının DEB-TAKE tedavisi sonucunda total response (tam cevap) izlenen toplam 45 olgu içeren çalışmasında 5.yıl sonunda kümülatif sağkalım oranı % 62 bulunmuştur. Bu çalışmada Child sınıflaması, DEB-TAKE seans sayısı, tümör çapı ve lokal ablasyonla yapılan kombine tedavi sağkalım süresine etki eden parametreler olmuştur¹⁶⁰. Skowasch ve arkadaşlarının DEB-TAKE yapılan 55 olgu içeren bir çalışmasında olguların %7'sinde işleme bağlı komplikasyonlar gelişmiştir. Çalışmada objektif response (total+ parsiyel) % 49 olarak izlenmiş olup 11 hastada ise progresive disease izlenmiştir. Tümör çapı, Child sınıflaması, karaciğer fonksiyonu ve tümör diferansiasyonu tedaviye cevapta etkili olan parametreler olmuştur. Medyan sağkalım süresi 25 ay; 2 ve 4 yıllık kümülatif sağkalım süreleri ise sırasıyla %66 ve %45 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda DEB-TAKE'nin güvenli ve efektif bir yöntem olduğu, komplikasyon oranının az olduğu, sağkalım süresi ve tümör cevabının umut verici olduğu bildirilmiştir¹⁶¹.

Çalışmamızda 1, 2 ve 3 yıllık kümülatif sağkalım oranları sırasıyla %82.9, %58.1 ve %25.1 olarak bulunmuş olup, literatürde de yakın sağkalım oranları bildirilmektedir. Literatür ile çalışmamızın sağkalım süreleri bakımından karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışmamız ile Literatürün Sağkalım Oranlarının Karşılaştırılması

	Sağkalım oranı	
	12 ay	24ay
DC Bead TAKE		
Malagari ve ark, 2007 ¹⁶²	% 98	% 91
Varela ve ark, 2007 ¹⁶³	% 92,5	% 88,9
Çalışmamız	% 82.9	% 58.1

Garcia ve ark.'ları yaptıkları çalışmada tedaviye tam cevabı % 29,4, parsiyel cevabı % 35,3, stabil cevabı % 23,5 ve progresyonu % 11,7 olarak bulmuşlardır¹⁶⁴. Ayrıca Lammer ve ark.'ları yaptıkları 102'si DC Bead, 110'u c-TAKE olmak üzere toplam 212 olguluk çalışmada, iki grubu tedaviye cevap yönünden karşılaştırmışlardır¹⁶⁵. Bu çalışmada tedaviye cevap, tam cevap, objektif cevap (tam cevap+parsiyel cevap) ve hastalığı kontrol altına alınanlar (objektif cevap+stabil cevap) şeklinde gruplandırılmış olup, karşılaştırmalar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Literatür ve Çalışmamızın Tedaviye Cevap Yönünden Karşılaştırılması

	Tam Cevap	Objektif Cevap	Kontrollü Hastalık
Lammer ve ark. (DC Bead) ¹⁶⁵	% 27	% 52	% 63
Garcia ve ark. (DC Bead) ¹⁶⁴	% 29,4	% 54,7	% 78,2
Çalışmamız (DC Bead)	% 12.5	% 79	% 90
Lammer ve ark (Geleneksel TAKE) ¹⁶⁵	%22	% 44	% 52

Çalışmamızda, tümörün tedaviye yanıt tipinin sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği bulunmuştur ($p<0,05$). Total response izlenen toplam 3 olgunun ortalama sağkalım süresi 23.6 ay; partialresponse, steable disease ve progresive disease olguların ise sırasıyla ortalama sağkalım süresi 17.4, 14.3 ve 10 ay bulunmuştur.

DEB-TAKE'de geleneksel TAKE'ye göre daha düşük oranlarda da olsa yan etkiler görülebilir. Tekrarlayan embolizasyonlar sonrasında lökosit sayılarında artış

gözlenebilir¹⁶⁶. Postembolizasyon sendromu değişken ciddiyette görülen genel bir yan etkidir¹⁶⁷. Lo ve arkadaşları hastaların % 76'sında ateş atakları, % 38,5'unda bulantılı veya bulantısız karın ağrısı tespit etmişlerdir¹⁶⁸. Malagari ve arkadaşları tüm olgularda, en fazla üç gün süren ağrının eşlik ettiği postembolizasyon sendromu gözlemlemişlerdir. Genel olarak TAKE ile ilgili ölüm % 4'ün altında olup, Malagari ve arkadaşları işlem ile ilgili ölüm bildirmemişlerdir¹⁶⁹. TAKE'de KC absesi, KC enfarktı, kolesistit gibi majör komplikasyonlar, yaklaşık % 2 oranında görülebilir. Valera ve ark.'ları 27 olgunun ikisinde KC absesi bildirmiş olup, bunlardan biri ölümcüldü¹⁷⁰. Benzer şekilde Malagari ve ark.'ları da olguların % 3,2'sinde KC absesi ve kolesistit gözlemlediler¹⁷¹.

Çalışmamızda işlem sonrasında, KC absesi, kolesistit, KC enfarktı, hemoperitonium gibi major komplikasyonlar izlenmemiş olup yaklaşık %30 olguda ateş, ağrı, bulantı, kusma gibi minör komplikasyonlar izlenmiştir. Sadece bir hastada işlem sonrası ABY (akut böbrek yetmezliği) gelişmiş olup gerekli medikal tedavi sonrası hızlı düzelme sağlanmıştır. İşleme bağlı mortalite gözlenmemiştir. İşlem öncesinde, tüm hastalarımızda bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altında olup, işlem sonrasında gerek bilirubin düzeylerinde, gerekse KC enzimlerinde anlamlı artışlar izlenmemiştir.

Tümör boyutu, morfolojisi ve karaciğerde kapladığı yüzde alan prognozu etkileyen önemli parametrelerden biridir. Bu parametrelerin tedavi almamış gruplardaki rolünün araştırıldığı çalışmalardan biri olan Yeung ve ark.'nın çalışmasında tedavi almamış 106 olgu retrospektif olarak değerlendirmiş ve tümörün odak sayısının sağkalımı istatistiksel olarak etkilediği, multipl ya da diffüz morfolojisi olan olgularda sağkalımın kötü yönde etkilendiği belirtilmiştir ($p<0.05$). Aynı çalışmada tümör boyutunun sağkalımı etkilemediği bulunmuştur¹⁷². Malagari ve arkadaşlarının DEB-TAKE yapılan toplam 173 HSK'lı olgu grubunda yaptıkları çalışmada çapı 5 cm'in altında olan 70 olgunun 4 yıl sonunda sağkalım oranı %40, çapı 5 cm üstünde olan 60 olgunun sağkalım oranı %28 ve diffüz tip tutulumu olan 43 olgunun ise sağkalım oranı % 10 olarak bulunmuştur¹⁷³.

Çalışmamızda tümör çapı 4 cm üzerinde olan olgularda, çalışma sonunda 7 olgudan 2'sinin (%28) yaşamaya devam ettiği 5 olgunun ise (%72) öldüğü gözlemlendi. Tümör çapı 4 cm altında olan 17 olgudan 7'sinin (%42) yaşadığı, 10 olgunun (%58) ise

öldüğü gözlemlendi. Tümör çapı 4 cm üstünde olan olguların ortalama sağkalım süresi 17.4 ay, 4 cm altında olanların ise 21.2 ay idi. Bu veriler çalışmamızda daha önceki çalışmalara paralel olarak tümör çapı küçük olan olgularda daha iyi sağkalım yüzdesi ve sağkalım süresi izlendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda karaciğer HSK odak sayısı ≤ 3 olanlar (Grup1) ile >3 olanlar (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrılıp, iki grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Grup1’de toplam 11 olgudan 6 olgunun (%55) öldüğü, 5 olgunun (%45) yaşadığı; Grup2’de toplam 13 olgudan 9 olgunun (%70) öldüğü, 4 olgunun (%30) yaşadığı gözlemlendi. Grup1’de ortalama sağkalım süresi 22.7 ay, Grup2’de ise ortalama sağkalım süresi 18.8 ay olarak kayıt edildi. Çalışmamızda önceki çalışmalara paralel olarak tümör odak sayısı az olanlarda odak sayısı fazla olanlara göre daha iyi sağkalım süresi ve daha uzun sağkalım süresi gözlemlenmiştir.

Karaciğer fonksiyon rezervi HSK’da prognozu direkt olarak etkileyen faktörlerden birisidir¹⁷⁴. Skowasch ve arkadaşlarının DEB-TAKE yapılan 55 olgu içeren bir çalışmada Child pugh A olan 33 hastanın 4 yıllık sağkalım oranı % 47, Child pugh B olan 22 hastanın ise sağkalım oranı % 30 olarak bulunmuştur¹⁷⁵.

Bizim çalışmamızda ise toplam 24 olgudan 22 olgu (%91) Child Pugh A, 2 olgu (% 9) ise Child Pugh B kategorisinde idi. ChildPugh B grubundaki olgu sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerden biri portal venin vaziyonudur. Llad ve ark. yaptıkları çalışmada PV varlığının prognozu olumsuz yönde etkileyen en önemli ölçüt olduğunu belirtmişlerdir¹⁷⁶. Bizim çalışmamızda portal veninvazyonu olan olgu bulunmamakta idi.

HSK, yaş gruplarına göre incelendiğinde genç yaş gruplarında tümöral invazyon ve metastatik potansiyel artar. Aynı zamanda genç hastalarda rekürens riski, sağkalım oranları ve prognoz daha kötüdür¹⁷⁷. Liem ve ark. 114 olguya TAKE yaptıkları çalışmalarında yaşı ileri olan olguların sağkalımlarının dahi iyi olduğunu belirtmişlerdir¹⁷⁸.

Bizim çalışmamızda da yaşı ileri olan olgularda nispeten daha iyi sağkalım oranları izlenmiştir. Çalışmamızda hastalar ≤ 60 yaş (Grup1) ve >60 yaş (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrıldığında, grup1 (n=11) için 36 aylık sağkalım %18 ve grup2 (n=13)

için %58 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Grup1'in ortalama sağkalım süresi 15 ay, Grup2'nin ortalama sağkalım süresi 25 aydır.

Cinsiyetlerine göre olgu gruplarımız arasında erkek grubunda toplam 16 olgudan 11 olgunun (%69) öldüğü, 5 olgunun (%31) ise yaşadığı gözlemlendi. Kadın grubunda ise toplam 8 olgudan 4 olgunun (%50) öldüğü, 4 olgunun (%50) ise yaşadığı gözlemlendi. Erkek grubunda ortalama sağkalım süresi 19 ay ve kadın grubunda bu süre 24 ay olarak kayıt edildi. Bu verilerimize göre kadın grubunda erkek grubuna göre daha iyi sağkalım yüzdeleri ve süreleri izlenmiştir. Literatürde bu ölçüt açısından yapılan çalışmalarda sağkalıma etki açısından anlamlı farklılıklar izlenmemiştir¹⁷⁹.

6. SONUÇ

HSK’da, uygun vakalarda öncelikli tedavi yöntemi cerrahi olmalıdır. Cerrahiye uygun olmayan olgularda, Girişimsel Radyolojik tedavi yaklaşımları önemli yer tutmaktadır. Gerek perkütan, gerekse transkateter tedavi yöntemlerinin, tedavi edilmeyen olgularla karşılaştırıldığında, yaşam süresine ve kalitesine olan olumlu katkıları yadsınamaz bir gerçektir. RFA ve TAKE, endikasyonlarda farklılıklar olmakla birlikte sağkalım süreleri açısından benzer sonuçlar vermektedir. Kombine tedaviler uygun olgu gurubunda tedavi etkinliğini arttırmaktadır. DC-Bead TAKE ise geleneksel TAKE ile karşılaştırıldığında gerek tedaviye yanıtta, gerekse kemoterapötik maddeye bağlı toksisite ve yan etkiler düşünüldüğünde daha üstün bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde sağkalım süreleri ile ilgili, çok farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak DC Bead TAKE’nin sağkalım süreleri açısından da (özellikle 3 yıllık sağkalımlar dikkate alındığında) üstün olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda gördük ki, tedaviye tümör yanıtı, yaş, tümör boyutu, lezyon sayısı sağkalım süresine etki etmektedir.

Sonuç olarak; DC Bead TAKE, özellikle BCLC evre A ve B grubu HSK olgularında tercih edilmesi gereken, yaşam süresini ve kalitesini arttıran, yan etkisi az KC fonksiyonlarını geleneksel TAKE’ye göre daha fazla koruyan etkili bir tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

7. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Fisher –Freeman Halton test kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve Log Rank test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

8. KAYNAKLAR

1. **SuzukiH, ShimuraT, SuehiroT, ArakiK, OkadaK, KobayashiT, AsaoT, KuwanoH.** Laparoscopic partial liver resection for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* **2008**;55:2228-2232
2. **Cole P, Morrison AS.** Basic issues in population screening for cancer.*J Natl Cancer Inst* **1980**; 64:1263-1272.
3. **Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB.** Hepatitis C infection and theincreasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology***2004**; 127:1372-1380.
4. **Axelrod DAA, Leeuwen DJ van.** Hepatocellular carcinoma.Erişim: (<http://www.medicine.medscape.com/article/197319>) 2008. Erişim tarihi: 17. 08. 2010
5. **Alsowmely AM, Hodgson HJ.** Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *AlimentPharmacol Ther* **2002**;16:1-15
6. **Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, Pinson CW.** Management of hepatocellular carcinoma. *JGastrointest Surg* **2006**;10:761-780.
7. **Yan FH, Zhou KR, Cheng JM, Wang JH, Yan ZP, Da RR, Fan J, Ji Y.** Role and limitation of FMPSPGR dynamic contrast scanning in the follow-up of patients with hepatocellular carcinoma treated by TACE. *World J Gastroenterol***2002**;8:658-662
8. **Örmeci N.** Medical Treatment In Hepatocellular Cancer. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* **2004**; 15:132-138
9. **Varela M, Sala M, Liovet JM, Bruix J.** Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Is there an optimalstrategy. *Cancer Treatment Reviews***2003**;29:99-104.
10. **Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, M oscovici M, Voliotis D, Bruix J.** Sorafenibimproves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III

randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *N Engl J Med* **2008**; 359:378-390

11. **Andreas H, Mahnken, Philipp Bruners, Rolf W.** Techniques of Interventional Tumor Therapy *Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int* **2008**;105:646–653
12. **Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C.** Hepatic arterial embolization in patients with malignant liver. Tumours (author's transl). *Ann Radiol* **1974**;17:593-603
13. **Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi Y, Yokoyama I.** Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* **1983**;52:2193-2200
14. **Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, Brown JE, Stratford PW, Phillips GJ, Lloyd AW.** Doxorubicin eluting beads. 1. Effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med* **2007**;18:1691-1699
15. **Arıncı K, Elhan A.** *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi, **1995**: 281–449.
16. **Baran RL, Frenny PC, Moss AA.** The Liver. *Computed Tomography of The Body With Magnetic Resonance Imaging*. 2nd Ed., Saunders: Moss AA, eds., **1992**:735-822.
17. **Friedman AC, Frazier S, Hendrix TM, Ros PR.** *Radiology of the Liver, Biliary Tree and Pancreas*. St. Louis: Mosby, **1994**:169-328.
18. **Cynthia E, Stephanie R.** The Liver. In: Carol M. Rumack, eds. *Diagnostic Ultrasound*. Vol 1. 3rd Ed., St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. **1991**: 45-86.
19. **Sugarbaker PH.** Toward a standard nomenclature for the surgical anatomy of the liver. *Neth J Surg* **1988**: 100.
20. **Dodds WJ, Erickson SJ, Taylor AJ, Lawson TL, Stewart ET.** Caudate lobe of the liver: anatomy, embryology and pathology. *AJR* **1990**;154:87-93

21. **Göktay Y, Seçil M, Dicle O.** Çölyak trunkus ve hepatik arterlerin normal dallanma varyasyonları: Anjiyografik bulgular. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* **2001**; 7: 226-230
22. **Rendon C, Nelson.** Normal Segmental Anatomy of the Liver. *Margulis and Burhenne's Alimentary Tract Radiology*. 5th Ed. Vol 2. St. Louis: Mosby's Year Book, Inc. **1994**: 1440-1452.
23. **Bookstein N, Cho K J, Davis G B, Dail D.** Arterioportal communications, observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transvascular types, *Radiology* **1982**; 142: 581.
24. **Nakamura S, Tsuzuki T.** Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet*. **1981**; 152: 43-50.
25. **Andreoli TE, Carpenter CJC, Bennett JC, Plum F.** *Cecil Essentials of Medicine*. Türkçe 4. Baskı, İstanbul: Çevik Matbaası, **2000**: 345- 346.
26. **Llovet JM, Bruix J.** Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2000**; 32: 679-680.
27. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2005**; 42: 1208-1236.
28. **Collier J, Sherman, M.** Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **1998**; 27: 273.
29. **Wu JT.** Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* **1990**; 20: 98.
30. **Chen D, Sung, J, Shen, J.** Serum alpha-fetoprotein in early stages of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **1984**; 86: 1404-1409.
31. **Gupta S, Bent S, Kohlwe J.** Test Characteristic of alpha-fetoprotein for detecting Hepatocellular Carcinoma in patients with Hepatitis C. A systematic Review and Critical Analysis. *Ann Intern Med* **2003**; 139: 46-50.
32. **Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S.** Clinical Evaluation of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive-Fetoprotein and Des-Á-Carboxy Prothrombin in Histologically

Proven Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci*2007;52:776-782.

33. **Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J.** Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumormarkers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*2006;4:111-117.
34. **Dick R.** The Liver and Spleen. In: Sutton D, et aL. Textbook of Radiology and Medical Imaging. 5thEd. Vol. 2. London: Churchill Livingstone, **1994**: 949-989.
35. **Sutton D.** Textbook of Radiology and Imaging Volume 1 7thEd. China: Elseiver Limited, **2003**: 772.
36. **Karahan Ö.İ, YıkılmazA, IşınŞ, Baykara M.** Karaciğer Solid Kitlelerinin Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10:139-142.
37. **Güney D.** Karaciğer kitlelerinde bilgisayarlı tomografi. TRD yayınları 23.*Radyoloji KongresiBilgisayarlı Tomografi kitabı* Ankara**2002**:122-127
38. **Jacobson DR.** Hepatocellular Carcinoma: Imaging.Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/369226-imaging>) 2009. Erişim tarihi: 26.07. 2010
39. **Seçil M, F, Altay C, Gencel Ö, İğci E, Sağol Ö, Dicle O.** The role of dynamic subtraction ofhepatocellular carsinoma. *Diagnostic andInterventional Radiology*2008;14:200-204
40. **Small WC, Chezman JL, Bemardino NE.** CT angiography and CT arterial portography inevaluation of hepatic adenomas. *J Comput Asist Tomogr* **1994**;18:266-268.
41. **Finn JP, Clarke MP, Goldmann A.** MR angiography of the liver. *Semin US CT MR* **1992**; 13:367-376.
42. **Aspestrand F, Kolmannskog F.** CT and angiography in chronic liver disease. *Acta Radiol* **1992**; 33:251-254
43. **Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Goto H, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, Yamasaki S, Hasegawa H, Okazaki N.** Angiography of small

- hepatocellular carcinoma. Analysis of 105 resected tumors. *AJR* **1986**; 147:525-529.
44. **Sumida M, Ohto M, Ebara M, Kimura K, Okuda K, Hirroka N.** Accuracy of angiography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *AJR* **1986**; 147:531-536.
 45. **Baum S.** Hepatic Arteriography. In: Abram's Angiography. 4thEd. Vol 2. Boston; Little-Brown and Company, **1997**: 436-454.
 46. **Platton DD.** Current status of liver scintigraphy for space occupying disease. In: Freeman LM, Wassman H, eds. Nuclear Medicine Annual. New York: Raven Press, **1980**: 35-37.
 47. **Mc Cless EC, Gedgahder Mc Claas RD.** Screening for diffuse and focal liver disease: the case for hepatic scintigraphy. *J Clin Ultrasound* **1984**;12:75-81.
 48. **Llovet JM.** Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* **2005**; **40**:225-230
 49. **Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini GL, Gasbarrini G.** Prognostic factors for survival in patients with early intermediate hepatocellular carcinoma undergoing nonsurgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* **2005**;54:411-418.
 50. **Yıldırım Y, Özyelken Ö, Karayalı H, Haberal M.** Hepatosellüler Karsinomda Tedavi Yaklaşımları. *Uluslararası Hematoloji ve Onkoloji Dergisi* **2008**;18:248-253.
 51. **Yazıcı O, Bahar K.** Hepatoselüler Karsinomda Yeni Tanı ve Tedavi Yöntemleri. *Güncel Gastroenteroloji* **2008**;12:47-52.
 52. **Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C.** Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation* **2004**;10:91-97.
 53. **Arıbaş BK.** Karaciğer Malign Tümörlerinde Perkütan Radyofrekans (RF) Ablasyon. *Güncel Gastroenteroloji* **2009**;13:81-88.

54. **Shafi BB, Bilal RH, Jonathan CE.** Percutaneous Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: Treatment & Medication. Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/1390475-treatment>) 2009 Erişim tarihi: 27. 07. 2010
55. **WalleceS, Chansangavej C, Carrasco H, Bechtel W.** Infusionembolization. *Cancer* **1984**; 54:2751-2765
56. **Aigner KR.** Regional chemotherapy. *Reg Cancer Treat* **1994**; 2:55-66.
57. **Herrmann KA, Waggershauer T, Sittek H, Reiser MF.** Liver Intraarterial Chemotherapy: Use of the Femoral Artery for Percutaneous Implantation of Catheter-Port Systems *Radiology* **2000**; 215:294-299.
58. **Doci R, Bignami P, Bozzetti F, Bonfanti G, Audisio R, Colombo M, Gennari L.** Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* **1988**;61:1983-1987.
59. **Lau WY, Leung WT, Ho S, Chan M, Leung N, Lin J, Ho KC, Metreweli C, Johnson PJ, Li AK.** Selective internal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of yttrium-90 microspheres. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* **1998**;40:583-592.
60. **Stuart K, Stokes K, Jenkins R, Trey C, Clouse M.** Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin / ethiodized oil / gelatin powder chemoembolization. *Cancer* **1993**;72:3202-3209.
61. **Petrelli NJ, Barcewitz PA, Evans IT, Ledesma EJ, Laurance DD, Mittelman A.** Hepatic artery ligation for liver metastasis in colorectal carcinoma. *Cancer* **1984**;53:1347-1353.
62. **Balasegram M.** Complete hepatic dearterialization or primary carcinoma of the liver. *Am J Surg* **1972**; 124:340-345.
63. **Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, Bree RL, Gianturco C.** Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology* **1976**; 120(3):539-545.
64. **Baum S, Pentecost MJ.** Abram's Angiography Interventional Radiology. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2006**: 157
65. **Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S.** Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* **1989**; 170:783-786

66. **Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, Wallace S, McCuskey RS.** Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. *Invest Radiol* **1994**;29:990-993.
67. **Kan Z, Sato M, Ivancev K, Uchida B, Hedgpeth P, Lunderquist A, Rosch J, Yamada R.** Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic artery embolization: experimental study in several animal species. *Radiology* **1993**; 186:861-866.
68. **Okayasu I, Hatakeyama S, Yoshida T, Yoshimatsu S, Tsuruta K, Miyamoto H, Kimura Y.** Selective and persistent deposition and gradual drainage of iodized oil, Lipiodol in the hepatocellular carcinoma after injection into the feeding hepatic artery. *Am J Clin Pathol* **1988**;90:536-544.
69. **Ensminger WD, Gyves JW.** Clinical Pharmacology of hepatic arterial Chemotherapy. *Semin Oncol* **1983**; 10:176-182.
70. **Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK.** Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2007**;30:6-25.
71. **Bruix J, Sala M, Llovet JM.** Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2004**; 127:179-188.
72. **Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* **2002**; 359:1734-1739.
73. **Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J.** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2002**;35:1164-1171.
74. **Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxì A, Cottone M.** Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* **2002**;224:47-54.

75. **Chern MC, Chuang VP, Cheng T, Lin ZH, Lin YM.** Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with inferior vena cava and right atrial tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2008**;31:735-744.
76. **Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Raundback JH.** Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol* **2007**;18:1517–1527.
77. **Tesdal IK, Wikström M, Flechtenmacher C, Filser T, Dieber C.** Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma in patients with transjugular portosystemic shunts. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2006**;29:778–784.
78. **Kiely JM, Rilling WS, Touzios JG, Hieb RA, Franco J, Saeian K, Quebbeman EJ, Pitt HA.** Chemoembolization in patients at high risk: results and complications. *J Vasc Interv Radiol* **2006**;17:47–53.
79. **Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF.** Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* **2005**;16:1653-1659.
80. **Gonzalez MV, Lloyd AW, Phillips GJ.** Drug-eluting beads for embolotherapy: drug loading, distribution and release studies. Presented at the 3rd Annual Meeting of the UK Society for Biomaterials, Brighton, UK **2004**: Abstract p19.
81. **Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, Leppard SW, Wolfenden LC, Palmer RR, Stratford PW.** DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* **2006**;17:335-42.
82. **Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF.** Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* **1992**;70:585-90.
83. **Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, Raby N, Metivier EM, Summers L, Harper P, Williams R.** Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial

adriamycin for hepatocellular carcinoma: effect of coadministration of Lipiodol. *J Hepatology* **1991**;13:120-127.

- 84. Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF.** New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* **2006**;12:2563-2567.
- 85. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* **2007**;46:474-481.
- 86. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW.** Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J. Vasc Interv Radiol* **2006**;17:1335-1343.
- 87. Ball DS, Heckman R, Olenick SW, Folander HL, Reed J.** In vitro stability of tris-acryl gelatin microspheres in a multipharmaceutical chemoembolization solution. *J. Vasc Interv Radiol* **2003**;14:83-88.
- 88. Müller HJ, Port RE, Grubert M, Hilger RA, Scheulen M, Mross K.** The influence of liver metastases on the pharmacokinetics of doxorubicin - a population-based pharmacokinetic project of the CESAR-APOH. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2003**;41:598-599.
- 89. Geschwind JF.** Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: where does the truth lie? *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13(10): 991-4.
- 90. Okuda K, et al.** Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
- 91. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J.** Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(9): 1995-2004.

92. **Okada S, Okazaki N, Nose H, Yoshimori M, Aoki K.** Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology*. 1992; 16(1): 112-7.
93. **Barbara L, et al.** Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992; 16(1): 132-7.
94. **Livraghi T, et al.** No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol*. 1995; 22(5): 522-6.
95. **Okuda K, et al.** Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
96. **Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J.** Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(9): 1995-2004.
97. **Bruix J, Sherman M (2005)** Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:1208–1236
98. **Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al (2008)** Panel of experts in HCC-design clinical trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:698–711
99. **Bruix J, Sherman M (2011)** American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020–102
100. **Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, Pinson CW (2006)** Management of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 10:761–780
101. **Choi JY (2011)** Treatment algorithm for intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma: Korea. *Oncology* 81(Suppl 1):141–147
102. **Lencioni R, Chen XP, Dagher L, Venook AP (2010)** Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *Oncologist* 15(Suppl 4):42–52

103. **Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C (2011)** Transarterial chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004787
104. **Llovet JM, Real MI, Montañá X et al (2002)** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734–1739
105. **Lo CM, Ngan H, Tso WK et al (2002)** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164–1171.
106. **Trevisani F, De Notariis S, Rossi C, Bernardi M.** Randomized control trials on chemoembolization for hepatocellular carcinoma: is there room for new studies? *J Clin Gastroenterol.* 2001; 32(5): 383-9.
107. **Trevisani F, et al.** Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer.* 1995; 75(9): 2220-32.
108. **Chung JW** Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* (1998) 45 (Suppl. 3):1236–1241.
109. **Isenberg J, Fischbach R, Krüger I, et al. (1996)** Treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 16: 1291–1295
110. **Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM.** Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453–456.
111. **Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al.** A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181–184.
112. **Group d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire.** A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332: 1256–1261.

- 113. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al.** Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578–1583.
- 114. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, et al.** Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998;29: 129–134.
- 115. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al.** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
- 116. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.
- 117. Llovet JM, Bruix J.** Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
- 118. Llovet JM, Bruix J.** Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
- 119. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al.** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
- 120. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.
- 121. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.

- 122. Bruix J, Sherman M;** American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020–1022.
- 123. 7 European Association for the Study of the Liver;** European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908–943
- 124. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.
- 125. Group d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire.** A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256–1261.
- 126. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al.** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
- 127. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al.** Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212–220.
- 128. Group d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire.** A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256–1261
- 129. Lencioni R, Crocetti L.** Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012;262(1):43–58.
- 130. Lencioni R, de Baere T, Burrel M, et al.** Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35(5):980–985.

131. **Lencioni R, Crocetti L.** Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012;262(1):43–58
132. **Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C (2011)** Transarterial chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004787
133. **Chung JW, Park JH, Han JK et al (1996)** **Hepatic tumors:** predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 198:33–40
134. **Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN et al (2011)** Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead™: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:774–785
135. **Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
136. **Lewis AL, Gonzalez MV,** Leppard SW, Brown JE, Stratford PW, Phillips GJ, Lloyd AW. *J Mater Sci Mater Med.* 2007 Sep;18(9):1691-9. Epub 2007 May 5.
137. **Lewis AL, Gonzalez MV,** Leppard SW, Brown JE, Stratford PW, Phillips GJ, Lloyd AW. *J Mater Sci Mater Med.* 2007 Sep;18(9):1691-9. Epub 2007 May 5
138. **Hecq JD, Vanbeckbergen D, Athanosopoulos A,** Galanti L, Jamart J, Czuczman P, Chung T. *J Oncol Pharm Pract.* 2013 Mar;19(1):65-74. doi: 10.1177/1078155212452765. Epub 2012 Jul 16.
139. **Lencioni R (2010)** Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 52:762–773
140. **Malagari K.** *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Oct;8(10):1643-50. doi: 10.1586/14737140.8.10.1643. Review.
141. **Song MJ, Chun HJ, Song do S, Kim HY, Yoo SH, Park CH, Bae SH, Choi JY, Chang UI, Yang JM, Lee HG, Yoon SK.** *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1244-50. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.017. Epub 2012 Jul 20

142. **Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW.** Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J. Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1335-1343.
143. **Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46:474-481.
144. **Lencioni R, de Baere T, Burrel M,** Caridi JG, Lammer J, Malagari K, Martin RC, O'Grady E, Real MI, Vogl TJ, Watkinson A, Geschwind JF. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Oct;35(5):980-5. Epub 2011 Oct 19. Review
145. **Hong ar, Stokes K, Jenkins R, Trey C, Clouse M.** Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin / ethiodized oil / gelatin powder chemoembolization. *Cancer* 1993; 72:3202-3209.
146. **Lewis AL.** *Expert Rev Med Devices*. 2009 Jul;6(4):389-400. doi: 10.1586/erd.09.20. Review.
147. **Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF (2006)** New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 12:2563–2567
148. **Varela M, Real MI, Burrel M et al (2007)** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 46:474–481
149. **Lammer J, Malagari K, Vogl T et al (2010)** Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISIONV study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41–52
150. **Sadick M, Haas S, Loehr M, Elshwi M, Singer MV, Brade J, Schoenberg SO, Diehl SJ.** *Onkologie*. 2010;33(1-2):31-7. doi: 10.1159/000264620. Epub 2010 Jan 22.

151. **Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al.** Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
152. **Malagari K, Pomoni M, Kelekis A et al (2010)** Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with Beadblock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:541–551
153. **Kaijun Huang,* Qian Zhou,† Rong Wang,* Donghui Cheng* and Yi Ma** **Organ Transplant Center, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University,** Department of Medical Statistics and Epidemiology, School of 2012 Dec;57(6):1244-50. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.017. Epub 2012 Jul 20
154. **Golfieri, K, Vogl T et al (2010)** Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41–52
155. **Gao S, Yang Z, Zheng Z,** Yao J, Deng M, Xie H, Zheng S, Zhou L. *Hepatogastroenterology.* 2013 Jun;60(124):813-20. doi: 10.5754/hge121025. Epub 2013 Jan 3
156. **Song MJ, Chun HJ, Song do S,** Kim HY, Yoo SH, Park CH, Bae SH, Choi JY, Chang UI, Yang JM, Lee HG, Yoon SK. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1244-50. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.017. Epub 2012 Jul 20.
157. **Malagari K, Pomoni M,** Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefaniotou A, Marinis A, Kelekis A, Alexopoulou E, Chatziioannou A, Chatzimichael K, Dourakis S, Kelekis N, Rizos S, Kelekis D. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Oct;35(5):1119-28. Epub 2012 May 22.
158. **Cannon RM, Urbano J, Kralj I, Bosnjakovic P, Martin RC 2nd.** **Onkologie.** 2012;35(4):184-8. doi: 10.1159/000337402. Epub 2012 Mar 19.
159. **Malagari K, Alexopoulou E,** Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S, Gallardo E, Kelekis A, Gouliamos A, Kelekis D. *Abdom Imaging.* 2008 Sep-Oct;33(5):512

160. **Malagari K, Pomoni M, Sotirchos VS, Moschouris H, Bouma E, Charokopakis A, Kelekis AD, Koundouras D, Filippiadis D, Chatziioannou A, Karagiannis E, Thanos L, Alexopoulou E, Pomoni A, Dourakis S, Kelekis DA.** Hepatogastroenterology. 2013 Sep;60(126):1413-9. doi: 10.5754/hge13187
161. **Skowasch M, Schneider J, Otto G, Weinmann A, Woerns MA, Dueber C, Pitton MB.** Eur J Radiol. 2012 Dec;81(12):3857-61. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.07.002. Epub 2012 Jul 25.
162. **Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S, Gallardo E, Kelekis A, Gouliamos A, Kelekis D.** Abdom Imaging. 2008 Sep-Oct;33(5):512
163. **Varela M, Real MI, Burrel M et al (2007)** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 46:474–481
164. **Garcia K, Delis S, Gouliamos A, Kelekis D.** Transarterial chemoembolisation of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with drug eluting beads (DEB); results of an open label study of 62 patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2008; 31:269-280.
165. **Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergeant G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R.** PRECISION V Investigators. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33:41-52
166. **Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW.** Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. J. Vasc Interv Radiol 2006;17:1335-1343.
167. **Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW.** Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. J. Vasc Interv Radiol 2006; 17:1335-1343.

168. **Lo CM, Ngan H, Tso WK et al (2002)** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164–1171
169. **Malagari K, Pomoni M, Kelekis A et al (2010)** Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with Beadblock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:541–551
170. **Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
171. **Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S, Gallardo E, Kelekis A, Gouliamos A, Kelekis D.** *Abdom Imaging*. 2008 Sep-Oct;33(5):512
172. **Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J.** Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(9): 1995-2004.
173. **Malagari K, Pomoni M, Kelekis A et al (2010)** Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with Beadblock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:541–551
174. **Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, et al.** Prognostic factors in the treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization and arterial infusion. *Cancer* 1991; 67: 385-391.
175. **Skowasch M, Schneider J, Otto G, Weinmann A, Woerns MA, Dueber C, Pitton MB.** *Eur J Radiol*. 2012 Dec;81(12):3857-61. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.07.002. Epub 2012 Jul 25.
176. **Imaeda T, Yamawaki Y, Seki M, et al.** Lipiodol retention and massive necrosis after lipiodol chemoembolization of hepatocellular carcinoma: correlation between computed tomography and histopathology. *Cardiovasc Intervent radiol* 1993; 16: 209-213.

- 177. Qin LX, Tang ZY.** The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2002; 8(2): 193-9.
- 178. Liem MS, Poon RT, Lo CM, Tso WK, Fan ST.** Outcome of transarteriyl chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(29): 4465-71.
- 179. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C.** A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol.* 1999; 31(1): 133-41.