



**T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TEDAVİSİNDE
KÜÇÜK BOYUTLU DOKSORUBİSİN YÜKLÜ
MİKROSFERLERLE TRANSARTERYEL
KEMOEMBOLİZASYONUN ETKİNLİĞİ**

Dr. Alvan ASGAROVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR

ADANA - 2015

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlamasında büyük yardım ve desteklerini gördüğüm, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR'a, Doç. Dr. Kairgueldy AİKİMBAEV ve Yrd. Doç. Tuğsan BALLI'ya, uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarımdan Prof. Dr. Mahmut OĞUZ'a, Prof. Dr. Y. Kenan BIÇAKCI'ya, Prof. Dr. Mehmet E. İNAL'e, Prof. Dr. Süreyya SOYUPAK'a, Prof. Dr. Erol AKGÜL'e, Prof. Dr. Figen BİNOKAY'a, Prof. Dr. Medih ÇELİKTAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışma boyunca bana yardımcı olan arkadaşlarıma Emin Abdullayev'e, Pervane Ahmedova'ya, Fatma Vardal'a ve Çiğdem Yalçın'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anne ve babama, dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alvan ASGAROVA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi	2
2.1.1. Karaciğerin bağları	2
2.1.2. Karaciğerin lobları	3
2.1.3. Karaciğerin segment ve subsegmentleri	5
2.1.4. Karaciğerin vasküler anatomisi	6
2.1.4.1. Çölyak Trunkus	7
2.1.4.2. Hepatik Arter	7
2.1.4.3. Portal ven (PV)	8
2.1.4.4. Hepatik Venler	9
2.1.5. Karaciğerin Lenf Drenajı	9
2.1.6. Karaciğerin İnnervasyonu	10
2.2. Hepatosellüler Karsinom	10
2.2.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri	13
2.2.1.1. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi	13
2.2.1.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.2.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
2.2.1.4. Hepatik Arteriyografi	19
2.2.1.5. Radyonüklid Görüntüleme	20
2.2.1.5.1. PET/ BT	20
2.2.2. Biyopsi	22
2.2.3. Evreleme Sistemleri	22
2.2.4. Hepatoselüller Karsinomda Tedavi	26
2.2.4.1. Cerrahi Rezeksiyon	26
2.2.4.2. Karaciğer Transplantasyonu	27
2.2.4.3. Sistemik Tedavi	28

2.2.4.4. Radyolojik tedavi yöntemleri	30
2.2.4.5. Geleceğe Dair Öneriler	38
2.2.4.6. Transkateter Tedavi Yöntemleri	39
2.2.4.6.1. Transarteriyel Kemoterapi	39
2.2.4.6.2. Seçici Dahili Radyasyon Terapisi (TARE, SIRT)	39
2.2.4.6.3. Transarteriyel Embolizasyon	41
2.2.4.6.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon	42
2.2.4.7. Geleceğe Dair Öneriler	46
2.2.5. HSK'da Tedaviye Yanıt Değerlendirme Kriterleri	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ	75
ÖZGEÇMİŞ	90

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Okuda sınıflaması	23
Tablo 2. CLIP sınıflaması	23
Tablo 3. BCLC evreleme sistemi	24
Tablo 4. Child-Pugh Sınıflanması	25
Tablo 5. Hedef lezyon için RECIST ve mRECIST	49
Tablo 6. Hedef dışı lezyon için RECIST ve mRECIST	49
Tablo 7. mRECIST önerileri	50
Tablo 8. mRECIST ile genel yanıtının belirlenmesi	50
Tablo 9. Hastaların özelliklerine göre gruplandırılması	56
Tablo 10. Hastaların lezyon özelliklerine göre sayı ve yüzde dağılımları	57
Tablo 11. Hedef dışı lezyon olup olmamasına göre genel yanıt dağılımı	60
Tablo 12. Hedef lezyon boyutuna göre genel yanıt dağılımı	60
Tablo 13. HL ve HDL 1.gün takip sonucu ile GY 1.gün dağılımlarının karşılaştırma sonucu	61
Tablo 14. HL ve HDL 1.ay takip sonucu ile GY 1.ay dağılımlarının karşılaştırma sonucu	61
Tablo 15. HL ve HDL 3.ay takip sonucu ile GY 3.ay dağılımlarının karşılaştırma sonucu	62
Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Karaciğer anatomisi	4
Şekil 2.	Karaciğerin segmenter ve anatomik görünümü	5
Şekil 3.	Karaciğerin segmenter anatomisi	6
Şekil 4.	Coğrafik dağılıma göre HSK risk faktörleri	11
Şekil 5.	BCLC evreleme sistemi	24
Şekil 6.	Optik mikroyraflar ve Embozene TANDEM™, DC Bead ve DC Bead M1 büyüklük dağılımı	45
Şekil 7.	Embolizasyon sırasında mikrosferlerin boyuta göre dağılımı	46
Şekil 8.	Hedef lezyon yanıtının 1.gün -1.ay – 3.ay zaman dilimlerine göre dağılımı	58
Şekil 9.	Hedef dışı lezyonu olan 11 hastanın yanıtının 1.gün -1.ay – 3.ay zaman dilimlerine göre dağılımı	58
Şekil 10.	Zamana göre overall yanıt (GY) dağılımı	59
Şekil 11.	Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ALT düzeyleri	63
Şekil 12.	Tedavi öncesi ve sonrası hastaların AST düzeyleri	63
Şekil 13.	Tedavi öncesi ve sonrası hastaların bilirubin düzeyleri	64
Şekil 14.	79 yaşında erkek, BCLC Evre B.	65
Şekil 15.	46 yaşında erkek, BCLC Evre B.	66
Şekil 16.	52 yaşında erkek, BCLC Evre B.	67

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	: Alfa-feto protein
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BCLCSS	: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DCP	: Des gamma karboksi protrombin
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
FDG	: Fluorodeoxyglucose
Gd	: Gadolinyum
GY	: Genel Yanıt
HA	: Hepatik Arteryografi
HIFU	: High Intensity Focused Ultrasound
HL	: Hedef Lezyon
HDL	: Hedef Dışı Lezyon
İOUS	: İntraoperatif ultrasonografi
KC	: Karaciğer
KKH	: Kronik Karaciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
KM	: Kontrast madde
LITT	: Lazer Kaynaklı Interstisyel Termoterapi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MW	: Mikrodalga Ablasyon
OY	: Objektif Yanıt
PEE	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PV	: Portal Ven
RG	: Radyonüklid Görüntüleme

RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
mRECIST	: Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RF	: Radyofrekans Ablasyon
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
SMV	: Süperior Mezenteril Ven
TAE	: Transarteriyel Embolizasyon
TAK	: Transarteriyel Kemoterapi
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TARE	: Transarteriyel Radyoembolizasyon
US	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VKi	: Vena Kava İnferior

ÖZET

Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Küçük Boyutlu Doksorubisin Yüklü Mikrosferlerle Transarteriyel Kemoembolizasyonun Etkinliği

Amaç: HSK'lı uygun hasta gruplarında erken dönemde 100µm'dan daha küçük boyutlu doksorubisin yüklü mikrosferlerle yapılan TAKE'nin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Mart 2013-Ekim 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde doksorubisin yüklenen 40 ve 75µm'luk mikrosferler (Embozene TANDEM Microspheres; CeloNova BioSciences, Inc, San Antonio, Texas) ile TAKE uygulanan 20 hasta dahil edildi. Hastalara, işlem öncesi, 1. gün, 1. ay ve 3. ay dinamik MRG yapıldı ve tedaviye olan yanıt mRECIST kriterlerine uygun olarak değerlendirildi.

Bulgular: Birinci ay kontrolünde GY için TY % 50, PY % 15, objektif yanıt % 65, SH %10, PH %25, 3.ay kontrolünde TY % 50, PY % 11, objektif yanıt % 61, SH % 17, PH % 22 alınmıştır. GY değerlendirilmesinde HDL olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük TY ve daha yüksek PH bulunmuştur. HL boyutu <5 cm küçük olan hastaların 1.gün , 1.ay ve 3.ay kontrollerinde HL için TY %100'dür. Çalışmamızda tedavi sonrası 24 saat içinde AST ve ALT değerlerindeki artış anlamlı olmamış hastaların çoğunda kritik değerlere ulaşmamıştır ve 1-2.ay içinde anlamlı düşüş saptanmıştır.

Sonuç: Doksorubisin yüklü 40 ve 75µm'luk mikrosferlerle yaptığımız pilot çalışmada mRECIST kriterlerine göre erken yanıtın literatürde büyük boyutlu mikrosferlerle yapılan TAKE sonuçlarından farklı olmadığı gözlemledik. Ancak 5 cm'den daha küçük lezyonlarda diğerlerine göre yüksek tam yanıt sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler Karsinom, TANDEM mikrosferler, Transarteriyel Kemoembolizasyon

ABSTRACT

Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with small Doxorubicin-Eluting Beads

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the short-term safety and efficacy of the new generation doxorubicin loaded drug-eluting beads which are sized below 100 μ m.

Materials and Methods: From March 2013 to April 2014, 20 patients with HCC underwent TACE with 40 and 75 μ m drug-eluting beads (Embozene TANDEM Microspheres; CeloNova BioSciences, Inc, San Antonio, Texas) loaded with doxorubicin. The abdominal aortography, selective celiac and SMA angiographies were performed and drug-eluting bead embolization was done as selective and superselectively. All patients underwent MRG before the treatment and at the 1st day, 1 month and 3 months after treatment. Local response was evaluated with modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST).

Results: At the 1st month after TACE, overall complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SH), progressive disease (PH) and overall objective response (OR) respectively were 50 %, 15 %, 10 %, 25 %, 65 % and 50 %, 11 %, 17 %, 22 % , 61% at the 3rd month. The presence of non-target lesions cause increasing levels of CR and decreasing levels of PH. CR for target lesions $\leq$ 5cm was 100% at first day, 1 month and 3 months after treatment. In our study AST and ALT values was increased within 24 hours after treatment reaching noncritical levels, although there was a significantly decline in 1-2 months in most patients.

Conclusion: In conclusion, the present pilot study shows that there is no difference in short term response between 40-75 μ m microspheres and the large sizes doxorubicin-eluting beads which were reported in the literature, according to mRECIST. However, Overall complete response (CR) rate was higher for target lesions $\leq$ 5 cm than larger lesions.

Keywords: HCC, Transarterial Chemoembolization, Embozene TANDEM microspheres

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler Karsinom (HSK); % 80 oranında kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan ve karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Erken tanı prognozda çok önemli bir faktördür. En iyi küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak tanı konulduğunda hastaların ancak % 10-30'u küratif rezeksiyon veya transplantasyon için uygun olabilmektedir.

Cerrahi uygulanamayan hastalarda uygulanabilecek en etkin tedavi yöntemleri radyolojik yöntemlerdir. Radyolojik işlemleri perkütan ve transkateter yöntemler başlıkları altında inceleyebiliriz. Transkateter tedavileri transarteryel kemoterapi (TAK), transarteryel radyoembolizasyon (TARE), transarteryel embolizasyon (TAE) ve transarteryel kemoembolizasyon (TAKE) alt başlıkları altında incelemek mümkündür.

TAKE'nin HSK tedavisinde kullanımı ilk defa 1974 yılında bildirilmiş olmasına rağmen, gerçek anlamda HSK tedavisinde yerini alması 1980'lerin başlarında Lipiodolun (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium), ilaç taşıyıcı özelliğinin ve embolizan etkisinin tarif edilmesinden sonra olmuştur.

Yeni geliştirilen ilaç yüklenebilir partikül olarak adlandırılan embolizanlar, 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.

TAKE tedavisi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Ünitesinde 1992 yılından beri uygulanmaktadır. 2007 yılından itibaren büyük boyutlu, 2013 yılından itibaren ise küçük boyutlu mikrosferler ile ($\leq 100 \mu\text{m}$) TAKE işlemi yapılmaktadır. Çalışmamızda amaç hepatosellüler karsinom tedavisinde $100 \mu\text{m}$ küçük boyutlu doksorubisin yüklü mikrosferlerle yapılan TAKE'nin etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi

Vücudumuzun en önemli organlarından biri olan karaciğer 1200-1600 gr arasında değişen ağırlığı ile en büyük organımızdır. Vücut ağırlığımızın yaklaşık % 2'sini oluşturur. Vücuttaki en büyük bez olan karaciğer, karın boşluğunun üst tarafında sağ hipokondrim ve epigastriumdan sol hipokondriuma kadar uzanır. Üzeri *Glisson Kapsülü* adı verilen peritonla örtülüdür. Karaciğerin arka-alt bölümünde v.kava inferior ve hepatik venlere yakın bölümü peritonsuzdur. Buraya *çıplak alan* (bare area) adı verilir. Karaciğerin viseral ve diyafragmatik olmak üzere iki yüzü vardır. Diyafragmatik yüz üstte diyafram ile komşudur. Viseral yüz; hepatik fleksura, transvers kolon, safra kesesi, duodenum, mide, özefagus ile komşudur.^{1,2}

2.1.1. Karaciğerin bağları

Karaciğeri örten periton yaprakları komşu organlara ve diafragmaya atlarken birtakım bağlar yaparlar.

1-) Ligamentum coronarium hepatis: Karaciğerin arka yüzünde bulunur. Karaciğerin fasya diafragmatika ve fasya visseralisini örten periton yapraklarının diafragmaya uzanan kısmından meydana gelir. Karaciğerin bu iki peritoneum yaprağı arkasında kalan arka yüzü diafragmaya bağ dokusu ile sıkıca tutunmuştur.

2-) Ligamentum triangulare dekstrum: Ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesinden meydana gelen bu bağ karaciğerin arka yüzünü diafragmaya bağlar.

3-) Ligamentum triangulare sinistrum: Ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesinden meydana gelen bu bağ karaciğerin sol ucunu diafragmaya bağlar.

4-) Ligamentum falciforme hepatis: Periton göbekten yukarı doğru giderken, göbekten karaciğerin alt yüzüne giden ligamentum teres hepatisi sararak ligamentum falciforme hepatisi yapar. Tabanı ligamentum teres hepatis, üst ve alt iki kenarı

vardır. Üst kenarında iki periton yaprağı diafragmanın alt yüzünü, alt kenarında iki periton yaprağı ile karaciğerin fasya diafragmatikasını örter. Karaciğerin fasya diafragmatikasını örten periton arkada ligamentum coronarium hepatisin üst yaprağını, yanlarda ise ligamentum triangulare dekstrum ve sinistrumu yaparak diafragmanın alt yüzüne atlar.

5-) Omentum minus: Karaciğerin fasya visceralisini örten periton, porta hepatis'te iki yaprak halinde sırt sırta gelerek midenin küçük kurvaturu ve duodenumun birinci parçasına giderek omentum minusu meydana getirir. Omentum minusun iki parçası vardır.

a) Porta hepatis'ten midenin küçük kurvaturuna giden ligamentum hepatogastrikumdur. Bu ligamentin gergince, kalın ve midenin kardiyak parçasına yakın olan sol bölümüne “portio tensa hepatogastrica,” gevşekçe olan sağ bölümüne “portio flaccida hepatogastrica” adı verilir.

b) Porta hepatis'ten duodenumun birinci parçasına giden ligamentum hepatoduodenaldır. Bu ligamentin iki yaprağı arasından v. porta, a.hepatica propria, ductus koledokus ve sinirleri geçer.

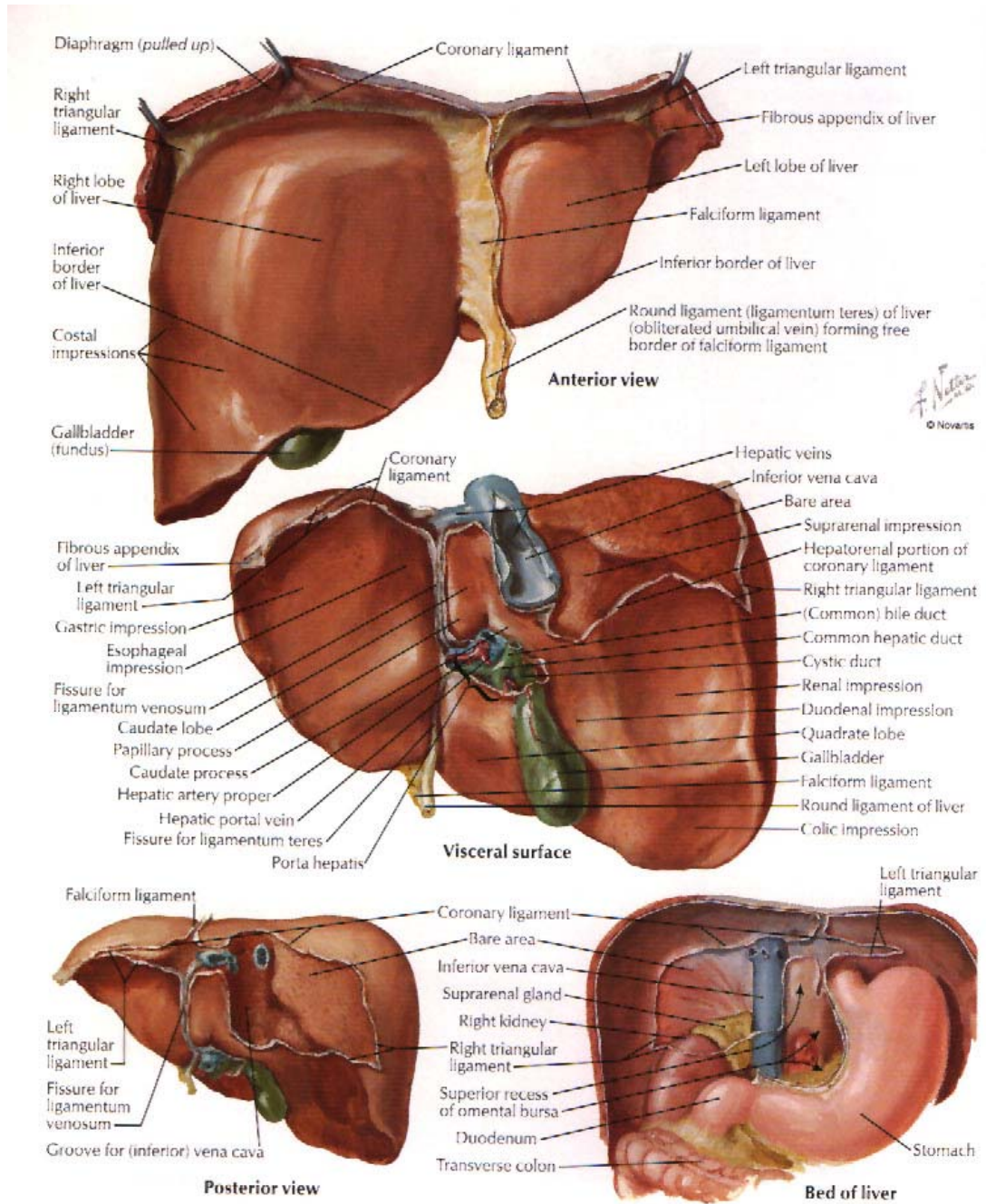
2.1.2. Karaciğerin lobları

1) Sağ lob: Karaciğerin en geniş ve kalın lobudur. En önde impressio colica, biraz bunun arasında impressio renalis, daha arka ve biraz solda impressio suprarenalis bulunur.

2) Sol lob: Sağ loba nazaran daha ince ve dardır. Bu lobun ortasında impressio gastrica, en arka kısmında impressio esophagea bulunur.

3) Quadrat lob: Inferior yüzdedir. Önde karaciğerin inferior sınırı, solda ligamentum teres fissürü, arkada porta hepatis, sağda safra kesesinin yerleştiği fossa ile çevrilidir.

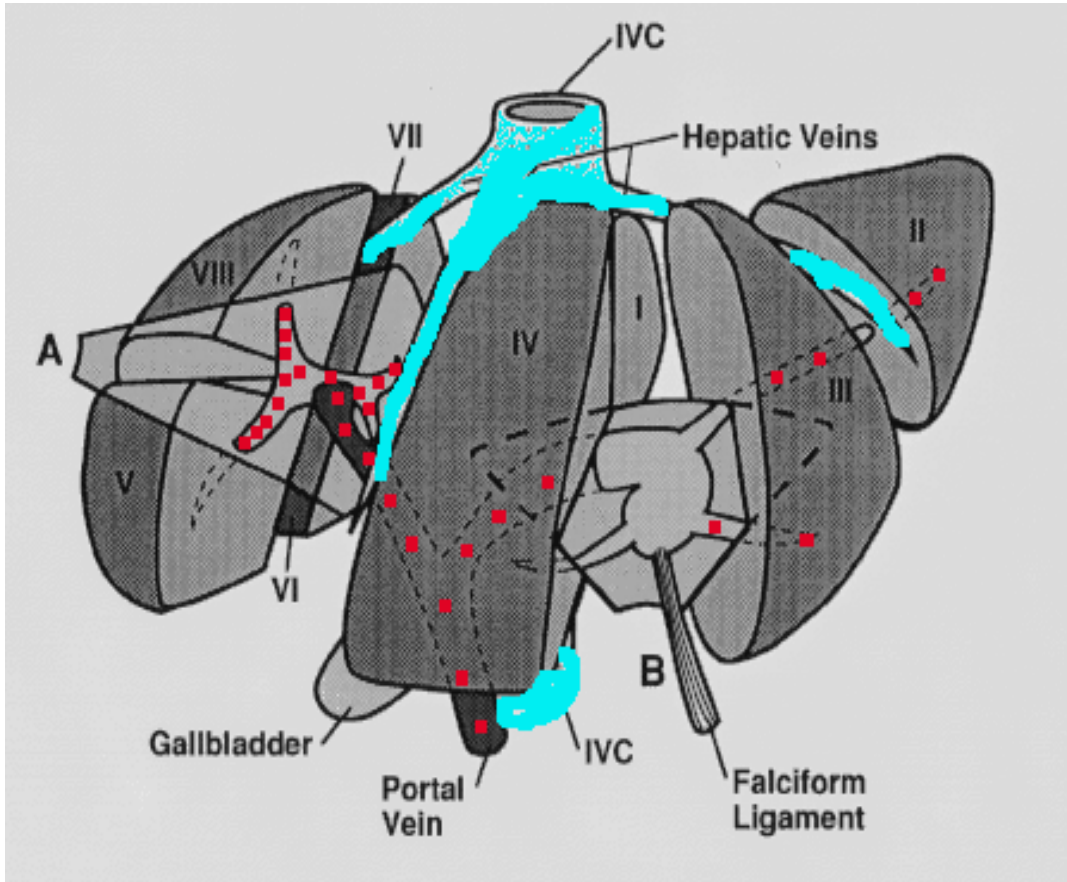
4) Caudat lob: Posterior yüzde yerleşmiştir. Önde porta hepatis, sağda vena kava inferior (VCI), solda ligamentum venozum fissürü ile sınırlıdır.⁵



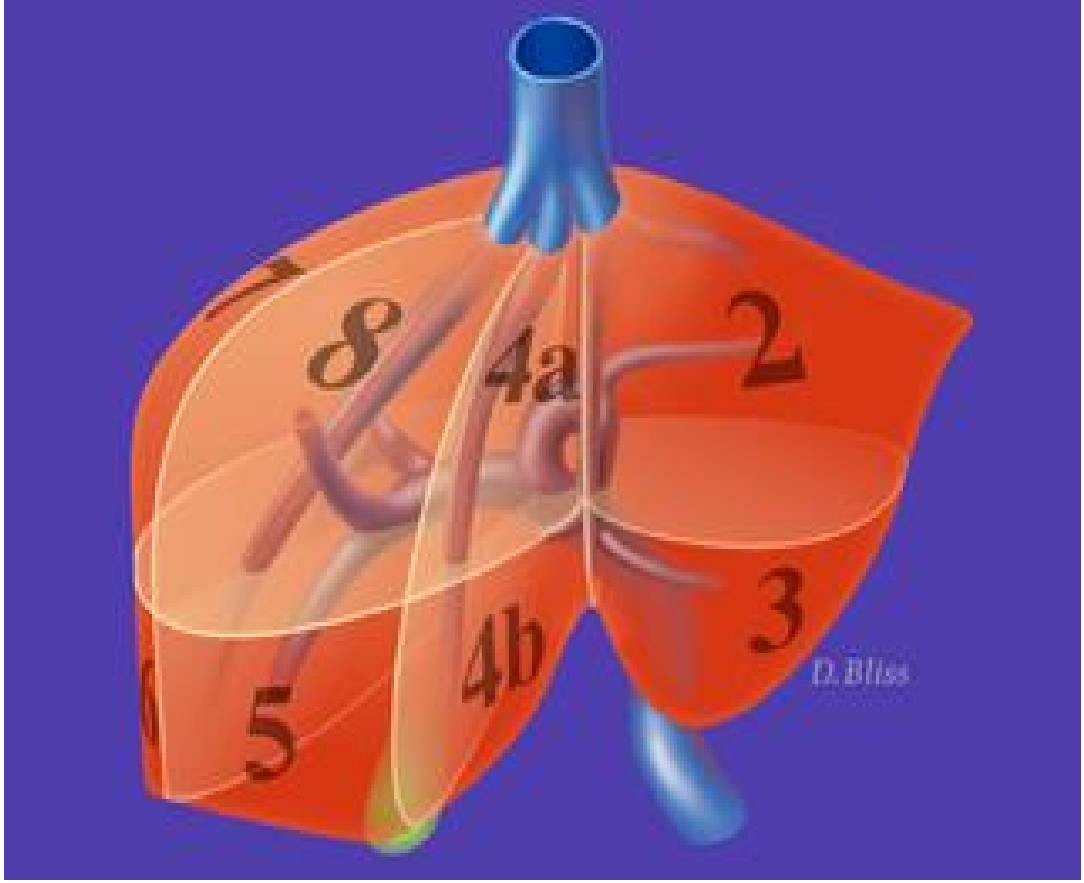
Şekil 1. Karaciğer anatomisi

2.1.3. Karaciğerin segment ve subsegmentleri

1957 yılında Fransız cerrah Couinaud'un yaptığı fonksiyonel anatomi tarifi karaciğerin segmental anatomisi için en uygun yaklaşımdır. Fonksiyonel anatomi portal ven ve major hepatik venlerin dağılımı esas alınarak yapılmıştır. Orta hepatik venin bulunduğu çizgi Cantlie çizgisine uyar. Cantlie çizgisi karaciğeri iki ana loba ayırır. Sağ karaciğer lobu sağ hepatik venin bulunduğu portal fissür ile anterior (anteromedial) ve posterior (posterolateral) sektörlere ayrılır. Hepatik fissürler sağ karaciğerdeki sektörleri inferior ve süperior segmentlere ayırır. Sol karaciğer lob portal fissür ile medial ve lateral sektörlere ayrılır. Buna göre posterior sektör segment 2'den, sol medial sektör segment 3 ve segment 4'ten, sağ anterior sektör segment 5 ve segment 8'den, sağ posterior sektör ise segment 6 ve segment 7'den oluşur.⁴



Şekil 2. Karaciğerin segmenter ve anatomik görünümü



Şekil 3. Karaciğerin segmenter anatomisi

2.1.4. Karaciğerin vasküler anatomisi

Karaciğerin arteriyel beslenmesi a.hepatika propriadan olur. Bu arter trunkus çöliakusun bir dalı olan a.hepatika kommunisten çıkarak hepatoduodenal ligaman içinde vena porta ve koledok ile birlikte uzanır. Porta hepatis seviyesinde sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Vena portanın dalları ile birlikte karaciğer içine dağılır. Hepatik arter karaciğer kanlanmasının % 20'sini oksijenlenmenin ise % 50'sini sağlar.²

Karaciğerin porta ve hepatik olmak üzere iki ana grup veni vardır. Portal ven, splenik ven ve süperior mezenterik venin pankreas boynu hizasında birleşmesi ile oluşur. Hilusta sağ ve sol iki dala, bazen de üç dala ayrılır. Portal ven karaciğer içinde segmentlere göre dağılır. Portal ven akımı, karaciğerin kanlanmasının % 80'ini, oksijenlenmesinin ise % 50'sini sağlar.⁶ Santral venler birleşerek vena hepatikaları

oluştururlar. Karaciğerin sağ lobunun kanı sağ hepatik ven ile vena kava inferiora boşalır. Sol hepatik ven karaciğer sol lobunun 2. ve 3. segmentlerinin kanını alarak ve orta hepatik venle birleşerek vena kava inferiora dökülür.^{1,4}

2.1.4.1. Çölyak Trunkus

Çölyak trunkusun hepatik, splenik ve sol gastrik arter olmak üzere üçe ayrıldığı ilk olarak Haller tarafından 1756'da tanımlanmış ve bu anatomi en sık faydalanılan 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 hepatik, splenik ve sol gastrik arterler çölyak arterler çölyak trunkusun ana dallarını, frenik, kollipankreatik, orta kolik arter gibi dallar ise kollateralleri oluşturur.

Çölyak trunkusunun ana dallarındaki varyasyonlar çeşitlilik gösterirler.

- Sağ ve sol hepatik arterler çölyak trunkustan ayrı ayrı çıkabilirler.
- Hepatik, splenik ya da sol gastrik arterlerden biri aortadan ya da SMA'dan çıkıyorsa, geride kalan trunkus, dallarına göre hepatosplenik ya da hepatogastrik trunkus olarak isimlendirilir.
- Her üç dalın da aortadan tek başına çıkması ve 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.

2.1.4.2. Hepatik 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 hepatik dallarını verir. Hepatik arter radyolojik ve cerrahi açıdan büyük önem taşımasının yanı sıra varyasyonlarının sıklığı ile de dikkat çeker.

Arteria hepatica kommunis çölyak trunkusun bir dalıdır. Ancak SMA'dan kaynaklanabilir.

- Arteria hepatica kommunis aortadan trunkus oluşturmaksızın çıkabilir.
- Sağ ve sol hepatik arter dalları portal hilus düzeyinde, hepatik arterin bir seviyede çölyak trunkustan ayrıldığı noktaya dek, birbirinden ayrılabilirler. Bu ayrılma, gastroduodenal arter ile aynı noktada ya da arteria hepatica kommunis proksimalinde ise arteria hepatica propria oluşmaz. Ayrılma çölyak trunkus düzeyinde olursa, arteria hepatica kommunisten sadece hepatik 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.⁶

2.1.4.3. Portal ven (PV)

PV, maksimum 1,5 cm çapında, ortalama 7 cm uzunluğunda, total KC kan akımının yaklaşık % 75-80'nini karşılayan (hepatik arter % 25-30), gastrointestinal trakt, dalak ve pankreasın venöz dönüşünü sağlayan, valvleri olmayan özel bir vendir. Splenik ven ile süperior mezenterik venin (SMV) pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşur. 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 superior pankreatikoduodenal, koroner sol gastrik, sağ gastrik ve sistik venlerdir. Pankreatikoduodenal venler duodenal 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 içerisindeki ve pankreas başı çevresindeki venlerle anastomoz yaparlar. Bu anastomozlar PV oklüzyonunda kollateral vasküler yapılar olarak karşımıza çıkar ve portal kavernöz transformasyon olarak bilinir.

2.1.4.4. Hepatik Venler

Toplumda genel olarak sağ, orta ve sol olmak üzere üç ana hepatik ven izlenir. Hepatik venler lobüler sinüzoidler ayrılan vena santralislerin birleşmesi ile oluşurlar. Valv içermezler ve VKİ'e 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.^{8,9}

2.1.5. Karaciğerin Lenf Drenajı

Karaciğerin derin seviyesi lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki hepatik lenf düğümlerine, bunların bir kısmı da safra kesesi boynunun etrafındaki lenf nodülleri ile bursa omentalis çevresindeki lenf nodüllerine açılır. Hepatik lenf nodlarından çıkan lenf damarları da çöliak lenf nodlarından geçerek duktus torasikusa açılırlar. Derin lenf damarlarının bir kısmı v. hepaticaları takip ederek diafragmadaki foramen vena kavaya gelirler. Daha sonra superior frenik lenf nodlarına,

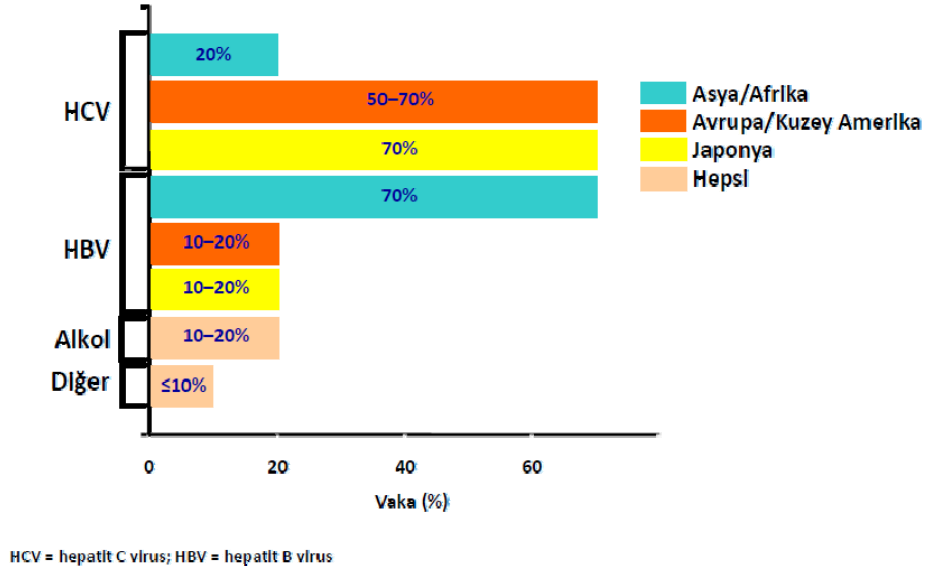
buradan da parasternal lenf nodlarına açılırlar. Karaciğerin yüzeyel lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e giren derin lenf damarları ile birleşerek hepatik lenf nodlarına, daha sonra da çöliak lenf nodlarına açılırlar. Buralardan çıkan lenf damarları da sağ trunkus lenfatikus ve daha sonrada duktus torakikus'a açılırlar.³

2.1.6. Karaciğerin İnnervasyonu

Karaciğerin innervasyonu medulla spinalisin T9 ve L1 segmentlerinden gelen sempatik liflerle ve vagus sinirinden gelen parasempatik liflerle olur. Karaciğerin histolojisinde lobül yapısı görülür. Lobül yapısının ortasında bir hepatik ven dalı yani santral ven bulunur. Santral venden perifer'e doğru ışınal tarzda uzanan sinüzoidler ve parankim hücreleri bulunur. Klasik bir lobül altıgen şeklindedir. Bu altıgenin köşelerinde de portal ven, hepatik arter ve safra kanalının bulunduğu portal triadlar yerleşmiştir. Portal ven ve hepatik arterin uç dalları sinüzoidlerle temas halindedir. Sinüzoidler terminal hepatik venüllere drene olurlar. Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler arasında disse aralığı bulunur. Endotel tabakası hücreleri arasında da fagositoz fonksiyonu olan Kupffer hücreleri bulunur.^{1,3} Safra yolları kanaliküller olarak başlar. Hepatositler tarafından oluşturulan safra bu kanaliküllere drene olur. Daha sonra safra bu kanaliküller ile intralobüler duktuslara oradan da daha büyük safra kanallarına dökülür. Sağ ve sol hepatik kanallar birleşerek duktus hepaticus communis oluştururlar. Duktus hepaticus communis, sistik kanal ile birleştikten sonra duktus koledokus olarak uzanır.^{2,3}

2.2. Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom, Uzakdoğu Asya, Afrika kıtasının güney bölümleri gibi viral hepatit insidansı yüksek toplumlarda daha fazla görülen, yaklaşık % 80'i kronik hepatit B ve kronik hepatit C enfeksiyon zemininde gelişen primer malign karaciğer tümörüdür.¹⁰ En sık ölüme sebep olan üçüncü malign tümör olmakla beraber, dünyada sık görülen kanserler arasında beşinci sıradadır. Her yıl 250.000 - 1.000.000 insan HSK sonucu yaşamını yitirmektedir.¹¹ Erkeklerde kadınlara göre ortalama 3,7 kat daha sık görülür.¹²



Şekil 4. Coğrafik dağılıma göre HSK risk faktörleri

Erken semptom vermeyişi ve patognomonik semptomunun olmayışı HSK hastalarının geç evrede tanı almasına sebep olmaktadır. Vakaların büyük bir çoğunluğu tanı anında sirotiktir ve etkili tedavi edilemeyecek aşamdadır. Tanı sonrası sağkalım süresi bugün için ortalama 6-20 aydır. Kansere ilişkin semptomların ortaya çıkmasından sonra hastaların sadece % 0-10'u, 5 yıl yaşayabilmektedir. Semptomlar oluşmadan tümör boyutları küçükken tanı konulması cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedavi seçeneklerinin uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Uygulanan tedaviler hastanın yaşam şansını artırmakta buda HSK'da erken tanı ve tedavisinin önemini birkez daha ortaya koymaktadır.¹³⁻¹⁹ Tanısı zor bir hastalık olan HSK'da, serum markerları, radyolojik tanı yöntemleri (Dinamik MRG, BT, US) genelde yeterli olurken, bazen histolojik tanı gerekmektedir. HSK'ye yönelik patogomonik semptomların olmaması ve karaciğerin büyük fonksiyonel rezervi sebebiyle hastalar genelde geç tanı almaktadır.²⁰ Kompanze sirozu olan bir kişide asit, ensefalopati, sarılık ya da varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları ortaya çıktığında HSK'den şüphelenmek gerekir. Bu komplikasyonlar sıklıkla tümörün hepatik ya da portal vene uzanımıyla ya da tümör tarafından oluşturulan arteriovenöz şant sonucudur.²¹ Bazı hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı, palpabl kitle, diyare, obstruktif sarılık, intraperitoneal kanama, paraneoplastik semptomlar (hipoglisemi,

eritrositoz, hiperkalsemi, deri bulguları vb) tespit edilebilir.²² HSK tanısında AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberi kabul görmektedir.²³ Rehberde göre bilinen kronik hepatit B'si ya da başka etyolojiye bağlı sirozu olanlarda insidental ya da taramalar esnasında karaciğerde kitle tesbit edilirse, bu kitlenin muhtemelen HSK olduğu vurgulanmaktadır. Böyle bir hastada HSK tanısını koymaya yönelik adımlar kitlenin boyutuna göre yapılandırılmıştır.

- Taramalar esnasında tesbit edilen nodül 1 cm den küçükse 3-6 ayda bir ultrason ile takip edilmelidir. 2 yıla kadar nodül boyutunda artma olmazsa, hasta rutin tarama programına geçebilir.
- Nodül 1-2 cm ise en az iki tane farklı dinamik görüntüleme (dinamik tomografi, kontrastlı ultrason, MRG) yöntemiyle ileri araştırma yapılmalıdır. En az iki teknikte tipik görüntü (hipervasküler + portal/venöz fazda washout) mevcut ise lezyon HSK olarak tedavi edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinde tipik görüntü yoksa lezyona biopsi yapılmalıdır.
- Nodül 2 cm'den büyükse ve dinamik görüntüleme yönteminde tipik görüntü mevcut ise, HSK tanısı için biyopsi gereksizdir. Alternatif olarak AFP > 200 ng/ml üstünde ise biyopsiye gerek yoktur. Eğer görüntülemelerde vasküler görüntü karakteristik değilse ya da nodül non-sirotik karaciğerde tesbit edildiyse, biyopsi yapılmalıdır.

Serum Markerları

AFP (Alfa Fetoprotein): AFP gebeliğin en erken dönemlerinde yolk sac tarafından, ilerleyen dönemlerde fetusun karaciğeri tarafından üretilen bir glikoproteindir. Karaciğerde HSK'nin büyüklüğü, prognoz ve evresi ile ölçülen AFP miktarı ile korele değildir. Gebelikte, gonadal tümörlerde, akut ya da kronik viral hepatitlerde yükselebilir.²⁴ Yüksek riskli hastalarda >500 mcg/L genelde HSK için tanısal kabul edilir.²⁵ Küçük HSK'lerin % 40 kadarında AFP normal sınırlarda ölçülür.²⁶ AFP'nin cut of değeri >20 mcg/L alındığında sensitivitesi; % 41-65, spesifitesi; % 80-94 arasında değişmektedir.²⁷

Yeni Serum Markerları

AFP'nin HSK tanısında özgül olmaması çalışmalarda yeni tanısall serum markerları arayışına yol açmıştır. Araştırılan yeni markerlardan biri de AFP'nin Lens culinaris agglutinin-reaktif fraksiyonu AFPL3'tür. AFP-L3'te AFP'ye göre ek alfa 1-6 fukoz zinciri vardır. 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 des gamma karboksi protrombindir (DCP). Anormal protrombin proteini, HSK hücrelerinde kazanılmış posttranslasyonel defekt sonucu oluşan protrombin prekürsördür. 1999-2001 yılları arasında 99 unrezektabl HSK vakasında, sırayla AFP-L3, DCP, AFP sensitivite % 61, % 72, % 67 olarak bulunmuş, üç marker kombine edilince sensitivite % 85,9'a yükselmiştir. Portal ven invazyonu olan vakalarda AFP-L3 ve AFP seviyelerinde anlamlı farklılık tesbit edilmiştir (P:0,0059 P:0,0360). DCP anlamlı olarak metastaz ile ilişkili (P:0,0368) bulunmuştur. AFP-L3 ve AFP seviyeleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki (P:0,0150 ve P:0,0020) tespit edilmiştir. Sonuç olarak her üçünün kombine edilmesi HSK tesbit etmede tek ve ikili kombinasyonlara göre üstün bulunmuştur.²⁸ Başka bir çalışmada 685 hastada, HSK ilk tanı anında ve tedaviden sonra AFP, AFP-L3 ve DCP seviyelerine bakılmış, AFP >20 ng/dl, AFP-L3 >% 10, DCP >40 mAU/ml ise pozitif kabul edilmiştir. 337 hastada (% 55) AFP, 206 hastada (% 34) AFP-L3, 371 hastada (% 54) DCP yüksek saptanmıştır. Tek marker yükselenlerde AFP-L3 oranı diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. DCP, büyük tümör ve portal ven invazyonu yüksek prevalansta tespit edilmiştir.²⁹

2.2.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.2.1.1. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi

HSK'un ultrasonografi bulguları çeşitlilik gösterir. Yağlı dejenerasyon, tümörde ekojenitesi artmış alanlara neden olabilir. Üç 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 karekte olup portal ve hepatik ven invazyonu gösterebilirler. Nekroz ve kanama bu heterojen görünüme katkıda bulunur.

İnce 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.³⁰ RDUS'de KC kitlelerinde çeşitli vasküler paternler tanımlanmış olup, hiçbiri 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*’ şeklinde tanımlanmış ve isimlendirilmiştir. İlk iki paternin HSK'larda, ‘*spot patern*’ hemanjiyomlarda, ‘*detour patern*’ 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. Doppler incelemede 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 bildirilmiştir. HSK'larda, PV'de tümör trombüs birlikteliği % 17 ile % 70 arasında, diğer malign hepatik tümörlerle ilişkili PV'de tümör trombüs oranı, % 1-8 olarak bildirilmiştir.³¹ İntraoperatif USG'de (İOUS), prob intraoperatif olarak KC üzerine konularak yapılır. İOUS'nin KC tümörlerinin görüntülenmesinde % 92-100 sensitiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. BT ve MRG veya USG ile tespit edilemeyen lezyonların, İOUS ile bu tetkiklere göre % 25-30 oranında daha fazla tespiti mümkündür. USG, ayrıca hiler adenopatilerin

saptanmasında kullanılabilir ki bunlar tümör evrelendirilmesi ve takibi açısından önem taşımaktadır.³²

2.2.1.2. Bilgisayarlı Tomografi

Normal hepatositlerin glikojen içeriği nedeniyle KC, tüm abdominal organlardan daha yüksek atenüasyon değeri taşımaktadır. Bu nedenle metastazlar, normal KC hücresi içermediğinden daha hipodens olarak izlenirler. Kontrastsız inceleme ile lezyon saptama oranı yaklaşık % 50 iken, intravenöz kontrast madde verilerek bu oran % 15 kadar arttırılabilir. 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. Arteriyel fazda parankim opaklaşması lezyona göre az olur. Çalışmalar, HSK'da kalsifikasyonun oldukça düşük insidansa sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca geleneksel TAKE'de kullanılan Lipiodol'ün gösterilmesinde de en iyi yöntemdir. BT kontrast maddeleri, ekstrasellüler kontrast ajanlardır. İntravenöz enjekte edilirler. Başlangıçta intravasküler dağılım gösterirler, vücuttan atılmadan önce ekstrasellüler alanın ekstrasellüler kompartmanına dağılırlar.

KC'de kontrastlı görüntülemenin başarısını arttıran faktör ikili kan akımıdır. Kontrast madde (KM) ile fokal lezyon saptama hassasiyetinin arttırılması tümüyle tarama tekniğine bağlıdır. Damla infüzyon tekniği gözden düşmüştür. İyi tarama için tüm KC'in 15-30 sn'de görüntülenmesine 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. Lipiodol BT, hepatik arterden verilen Lipiodol'ün, Kupffer hücresi içermeyen HSK

hücrelerinde birikmesiyle lezyon saptanmasına olanak sağlayan bir BT tekniğidir. Lipiodol 4-9 ml verildikten sonra 7-14'üncü günler arasında çekim yapılır.

Multidedektör BT'nin devreye girmesiyle KC'i birkaç sn'de taramak mümkün hale geldiğinden, 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.³³ 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 gösterir. Büyük lezyonlarda tümörlerin morfolojik özellikleri daha iyi değerlendirilebilir (fibröz kapsülleri, vasküliteleri, nekroz alanları vb). 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 faz boyunca vasküler tümörler KC parankiminden daha düşük dansiteli izlenirler. HSK'un saptanmasında en duyarlı faz arteriyel faz iken, ikinci en duyarlı faz denge fazıdır.³⁴ Yapılan bir çalışmada küçük çaplı HSK'ların belirlenmesinde çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile kontrastlı dinamik faz MRG etkinliği karşılaştırılmış ve HSK saptanma oranı ÇKBT'de % 97.5-97.6, MRG'de % 90.7-94.7 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla ÇKBT ile yapılan görüntülemenin küçük çaplı HSK'ların erken tanınması açısından sirozu ya da kronik hepatiti olan hastalarda daha faydalı olduğu sonucuna varılmıştır.³⁵

2.2.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm karaciğer fokal lezyonlarında olduğu gibi primer malign tümörler içinde alan gücü 1.5 Tesla (T) ve 3 T olan cihazlar ile yapılan inceleme idealdir. Görüntü kalitesini artırmak adına inceleme nefes tutturularak yapılmalı, iç ve dış faz görüntüleri içeren dual echo sekansı, T2 ağırlıklı (A) seriler ve kontrastsız ve kontrastlı T1A seriler mutlaka elde edilmeli, kontrastlı serilerde yağ baskılama uygulanmalıdır. En faydalı

kesitler transvers düzlemde elde edilenlerdir, ancak koronal düzlemde kimi durumlarda fayda sağlar. Kontrastlı inceleme dinamik olarak gerçekleştirilmeli, özellikle arteriyel faz kesitlerinin zamanlamasına dikkat edilmelidir. Merkezler arasında uygulama farklılıkları olmakla birlikte, kontrastsız seriyi takiben arteriyel faz (20-35 sn), portal venöz faz (60- 90 sn), hepatik venöz faz (120-150 sn) ve 5-15. dk görüntüleri alınmalıdır. Olabiliyorsa, kontrastlı seriler üç boyutlu olarak elde edilmeli, kesit kalınlığı üç boyutlu serilerde 4 mm, iki boyutlu serilerde 6 mm'yi geçmemelidir. Gerek karaciğerin primer malign tümörleri, gerek diğer karaciğer fokal lezyonları için yapılan MRG incelemede farklı kontrast ajanlardan faydalanılır. Günlük uygulamalarda en çok non-spesifik ekstrasellüler Gadolinyum (Gd) bileşikleri kullanılır. Süperparamanyetik demir oksit bileşikleri retikuloendotelial sistem spesifik ajanlar olup ağırlıklı olarak T2A seriler ile kullanılırlar. Karaciğer, dalak, kemik iliğinin yanı sıra Kupffer hücresi içeren karaciğer kitlelerinde de tutulurlar, tutulumun olmaması kitlenin Kupffer hücresi içermediğini gösterir. Karaciğer spesifik ajanlar T1 zamanını kısaltarak T1A serilerde sinyal artışına neden olurlar. Bu ajanlardan Mangan (Mn) içerikli olanlar sadece hepatositlerde tutulurken, Gd bazlı olanlar hem ekstrasellüler alanda dağılır, hem de hepatosit spesifik özellik gösterirler. Böylece erken dönemde non-spesifik Gd bileşiği, geç dönemde ise hepatosit spesifik ajan gibi davranırlar. Bu özellikteki kontrast maddeler, gadobenat dimeglubin (Gd-BOPTA) ve gadolinyum etoksibenzil dietilentriamin pentaasetik asit (Gd-EOB-DTPA) olup, Gd-EOB-DTPA enjeksiyon dozunun % 50'si hepatositlerce alındığı ve ağırlıklı olarak safra yoluyla atıldığından daha etkindir. Fokal lezyon karakterizasyonunun yanı sıra safra yolu patolojilerinde de tanısal fayda sağlar.^{36,37} Sirozda, normal hepatik yapı yerini benin özellikteki rejenerasyon nodülleri ile HSK arasında geniş bir spektrumda seyreden nodüllere bırakır. Sirotik zeminde HSK gelişimi iki şekilde olur; de novo hepatokarsinogenezis (sıfırdan kanser gelişimi) ve aşamalı kanser gelişimi. Aşamalı kanser gelişimi, düşük dereceli displastik nodül → yüksek dereceli displastik nodül → displastik nodülde mikroskopik HSK → küçük HSK düzeni içinde gerçekleşir. Sirotik zeminde ortaya çıkan ve malign olmayan nodüller ile HSK'yi ayırt etmede lezyonların iç yapı özellikleri ve kanlanma şekilleri yardımcı olur. "Nodül içinde nodül görünümü", displastik nodül içinde HSK gelişimini ifade eder. T2A kesitlerde hipointens izlenen

nodülde fokal hiperintens alan ve bu alanda arteryel fazda kontrastlanma ile karakterizedir.

HSK makroskopik olarak masif, nodüler veya diffüz olarak sınıflandırılabilir. Masif tipte tek büyük kitle vardır ve küçük satellit nodüller eşlik edebilir. Nodüler tipte multipl, birbirinden ayırt edilebilen lezyonlar izlenir. Nodüler HSK'nin en sık rastlanan MRG görünümü, T1A hipointensite, T2A hiperintensite, arteryel fazda diffüz ve heterojen boyanma ve venöz fazda yıkanmadır. Ancak tümör içi yağ, glikojen, metal (bakır, çinko), kanamaya bağlı T1A kesitlerde hiperintensite görülebilir ve atipik HSK'ler T2A kesitlerde izo/hipointens olabilir. Bu noktada arteryel faz boyanması HSK için en önemli ayırt edici bulgulardan biridir. HSK çevresinde, içte ince fibröz doku, dışta sıkışmış damarlar ve safra yollarından oluşan kapsül bulunur. Geç dönemde izlenen kapsül boyanması, venöz fazdaki yıkanma varlığından bağımsız olarak, HSK için oldukça özgül ve duyarlı bir bulgudur. Diffüz tipte multipl, birbirinden zorlukla ayırt edilebilen küçük nodüller bulunur. Tüm HSK'lerin % 13'ünü oluşturan diffüz tümör, yaygın ve permeatif özellikte ve heterojen görünümündedir, portal ven trombüsü ile seyredebilir. T1A ve T2A serilerde tümörü karaciğer parankiminden ayırt etmek güçtür. Erken dönemde nodüler/yama tarzı boyanma, geç dönemde ise yıkanmaya bağlı sinyal azalması gözlenir. İyi diferansiye HSK, T1A kesitlerde hiperintens, T2A kesitlerde izointens izlenir. Arteryel fazda yoğun kontrastlanma olmaksızın giderek artan sinyal artışı görülebilir. Karaciğer spesifik ajan kullanılarak yapılan incelemede, 20.dk ve sonrasında elde edilen geç görüntülerde kötü diferansiye HSK'ler hipointens, iyi diferansiye HSK'ler ise izo/hiperintens olarak izlenir. Histopatolojik olarak sklerozan tipteki HSK'de, fibröz komponent nedeniyle geç dönemde kontrastlanma olabilir. Küçük HSK terimi <2 cm'lik tümörler için kullanılır. T2A kesitlerde izo/hipointens izlenebilen küçük HSK'nin arteryel fazda boyanma özellikleri değişkendir. Farklı çalışmalarda büyük tümörlere göre daha yoğun veya daha az boyanma bildirilmektedir. Geç dönem yıkanma ise, daha az belirgin olabilir.³⁸⁻⁴⁴ Doku içindeki su moleküllerinin diffüzyon özelliklerinin ölçümüyle görüntü sağlayan bir MRG yöntemi olan diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), kontrast maddeye ihtiyaç duymadan doku kontrastını ortaya koyma, kontrast madde enjeksiyonu sonrası da uygulanabilme ve ADC (*apparent diffusion coefficient*) ölçümleri sayesinde kantitatif değerlendirmeye de olanak sağlayan avantajlar içerir. HSK'nin de içinde olduğu malign

lezyonlar, yüksek b değeri kullanılarak gerçekleştirilen DAG'da yüksek sinyale karşılık gelen ADC haritasında düşük sinyalli izlenir. İyi diferansiye ve/veya tedavi edilmiş HSK'lerde bu bulgular izlenmeyebilir. Benzer şekilde DAG ile, zaman zaman HSK'yi sirotik karaciğer ve displastik nodülden ayırt etmek mümkün olmayabilir.⁴⁵ 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 lezyonlarındada kullanılmıştır. Protokole çıkarma yönteminin eklenmesinin lezyon sayısının daha doğru olarak tesbit edilmesinde, tek başına standart yöntemden üstün olduğu gösterilmiştir.⁴⁶

2.2.1.4. Hepatik Arteriyografi

Anjiyografi HSK'nın spesifik tanısında ve genişliğinin belirlenmesinde en etkili radyolojik görüntüleme yöntemidir. 1952 yılında ilk defa Bierman ve arkadaşları selektif hepatik arteriyografi (HA) tekniğini tanımlamışlardır. Daha sonra Seldinger tekniğinin geliştirilmesi, su bazlı kontrast maddelerin bulunması, film teknolojisindeki ilerlemeler ve son zamanlarda ortaya çıkan dijital görüntüleme yöntemleri bu tekniğin günümüzdeki seviyesine gelmesindeki tarihsel aşamalardır. Bugün kullanılan Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) görüntü kalitesi, hızlı ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle, gerek tanıda gerekse tedavide sık kullanılmaya başlanmıştır.⁴⁶⁻⁴⁸ 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.⁴⁹⁻⁵¹ 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 tümörlü hastalarda görülebilen bir diğer bulgudur. Sirozlu hastalarda 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.⁵² BT arteriportografi, hepatik BT görüntülemenin bir varyasyonu olup, kontrast maddenin çöliak veya süperior mezenterik artere verilerek portal fazda BT kesitlerinin alınması ile görüntüler elde edilir. KC parankim dansitesi artarken, hepatik arterden beslenen kitle lezyonlarında kontrast tutulumu olmaz. Normal parankimdeki bu artış lezyon/tümör kontrastını belirgin olarak arttırmaktadır. BT portografide, KC parankiminin tümöral dokulara göre daha fazla portal venden beslenmesi sonucunda, tümör nodüllerinde dolma defekti izlenir. Bu yöntemle 1 cm'den küçük nodüller bile belirlenebilmektedir. Aynı zamanda portal ven ve dallarının görüntülenmesi sonucu tümör kitlesiyle olan ilişkide saptanabilmektedir. Günümüzde invaziv bir teknik olması nedeniyle anjiyografi genelde cerrahi ya da TAKE öncesi karaciğerin vasküler anatomisini belirlemek için kullanılmaktadır.⁵³⁻⁵⁵

2.2.1.5. Radyonüklid Görüntüleme

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 sülfür kolloid (SC) kullanılır. İV enjeksiyonun ardından kolloid partikülleri fagositoz ile retikuloendotelial 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. Vaskularizasyon ya da fagositik aktivitenin bozukluğunda SC uptake kapasitesi bozulur ve normal dokuya göre aktivite tutulumu olmaz. KC kitlelerinin ayırıcı tanısında RG'nin duyarlılığı 70-85 iken, özgürlük oldukça düşüktür.^{56,57}

2.2.1.5.1. PET/ BT

Pozitron emisyon tomografisi (PET), vücutta glukoz metabolizmasının genel bir haritasını sağlar. Bir glukoz analogu olan FDG, pozitron yayan bir radyoizotop olan fluorine-18 ile işaretlenir. Ortaya çıkan F-18 FDG tümör hücreleri tarafından alınır.

Glukoz normal metabolizmaya girerken FDG tümör hücresi içerisinde hapis kalır.⁵⁸ PET görüntüleme alanında potansiyel gelişmeler F18 FDG yerine kullanılabilecek radyofarmasötiklerin gelişimi ile ya da yine bir hibrid görüntüleme yöntemi olan MR-PET'in daha yaygın kullanımı ile mümkün olacaktır.⁵⁹ Tümör dokusundaki FDG tutulumu, tümoral dokudaki azalmış glukogenez ve artmış glikoliz nedeniyle, hücresel düzeydeki glukoz 6-fosfataz enzim aktivitesine göre değişmektedir. Differansiyasyon derecesi ile ters orantılı olarak tümör dokusunda tutulum saptanmaktadır ve düşük tutulum iyi prognoz göstergesidir. Metastatik HSK'li hastalarda FDG PET, kemik metastazlarının saptanmasında kontrastlı BT ve kemik sintigrafisine göre daha duyarlı ve daha uygun görüntüleme metodudur. FDG PET beklenmeyen ekstrahepatik metastazları saptayabilir. PET/BT % 30 olguda hastanın evresini değiştirmektedir.⁶⁰

HSK'de PET/BT kullanılan diğer ajanlar:

- **F18-FDGal (fluoro-2-deoxy-D-galactose)**

FDGal karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için ilk kez 1987'de Fukuda ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir ajandır. Galaktoz metabolizma indikatörü olup, HSK hastalarda ekstrahepatik metastatik odakların saptanmasında daha başarılıdır. Ancak intrahepatik lezyonlarda başarısı düşüktür.⁶¹

- **Lipid ajanları**

- **C11-Asetat**

Serbest yağ asidi metabolizmasına katılır. İyi differensiye HSK'de asetil CoA sentetaz yüksek olup, asetat hücre içine alınır ve asetil CoA sentetaz ile asetat, asetil CoA'ya çevrilir. Hücre zarı veya organeller yapısına girer. İyi differensiye HSK lezyonlarında C11-Asetat Uptake'i FDG'dan daha yüksek olup kötü differensiye HSK lezyonlarında FDG uptake'i C11-Asetat'dan daha yüksektir. Orta derecede differensiye HSK lezyonlarında her ikisinde benzer özelliktedir.⁶²

- **F18-Fluorokolin**

F18-Fluorokolin HSK'de ve özellikle iyi differensiye HSK'nin saptanmasında FDG'e göre daha sensitiftir. Buna karşın FDG kötü differensiye HSK'lerin, diğer malignitelerin ve FNH'nin saptanmasında daha sensitiftir. Uygun fiziksel özellikleri nedeniyle özellikle iyi differensiye HSK'de C11-kolin'e alternatif olabilir.⁶³

2.2.2. Biyopsi

Hastaların çoğunda tanı, görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılan tru-cut biyopsisi ile konulabilir. Bu tümörler çok vasküler olduklarından perkütan biyopsi risklidir ve ciddi hemoraji komplikasyonu görülme oranı yaklaşık % 0.4 olarak bildirilmiştir. Ayrıca negatif biyopsiler ya da zemindeki sirotik değişikliklere bağlı değerlendirme güçlükleri düşünüldüğünde özellikle hastanın rezektabilitesini değerlendirirken sağladığı katkı çok küçüktür.

2.2.3. Evreleme Sistemleri

Tümör evreleme sistemleri, kanserli hastaların prognozlarını öngörmeye, klinik yaklaşımları ve tedavi protokollerini belirlemede anahtar rol üstlenirler. HSK'da geleneksel evreleme sistemleri olan Okuda (Tablo 1) ve TNM sistemleri, hasta sınıflandırmalarında önemli limitasyonlar göstermişlerdir. Okuda sistemi yaklaşık 25 yıl önce geliştirilmiş bir sistemdir. O tarihlerde erken evre hastalar oldukça nadir olup, bu sistem ileri evre hastalar hakkında bilgi veremekteydi. Bundan dolayı Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC) (Tablo 3, Şekil 5), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (Tablo 2) 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 Evreleme Sistemi, diğer sistemlerde olmayan, performans durumu ve portal hipertansiyon gibi kriterleri içerdiği için bariz avantajlar sağlamaktadır. Bu ilave kriterler, özellikle erken yakalanmış, iyi kompanse sirozlu hastaların evrelemesi için özellikle uygundur. BCLC Evreleme Sistemi birçok kohort ve kontrollü randomize çalışmalar sonucu geliştirilmiş bir sistemdir. Bu evreleme sistemi, sadece bir skorlama sistemi değildir. 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'dur ve duruma göre rezeksiyon, transplantasyon veya perkütan tedavi yöntemleri (radyofrekans ablasyon, perkütan etanol ablasyonu) uygulanır. Evre B ara evre olup uygun tedavi yöntemi olarak

kemoembolizasyon önerilir. Evre C ileri evre HSK'dur. Sorafenib gibi yeni tedavi seçenekleri yardımcı olabilir. Evre D ise son evre olup semptomatik tedavi uygulanır.

BCLC Evreleme Sistemi, Avrupa ve ABD'de birçok grup tarafından kabul görmüş, özellikle erken evre HSK'da yararlı küratif tedavi seçeneğini belirlemesi bakımından en uygun tedavi kılavuzu olarak benimsenmiştir.^{64,65}

Tablo 1: Okuda sınıflaması

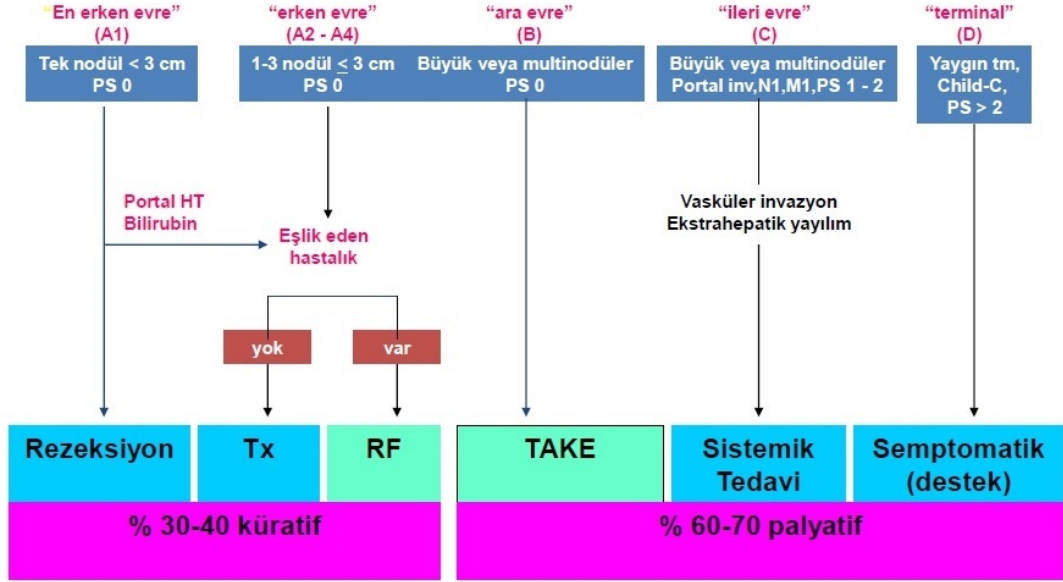
<i>PUAN</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
<i>TÜMÖR BOYUTU</i>	<i>KC'in < % 50'si</i>	<i>KC'in > % 50'si</i>
<i>ASİT</i>	<i>YOK</i>	<i>VAR</i>
<i>ALBÜMİN</i>	<i>> 3</i>	<i>< 3</i>
<i>BİLİRUBİN</i>	<i>< 3</i>	<i>> 3</i>

Okuda Evre I: 0 puan, Okuda Evre II: 1 veya 2 puan, Okuda Evre III: 3 veya 4 puan

Tablo 2: CLIP sınıflaması

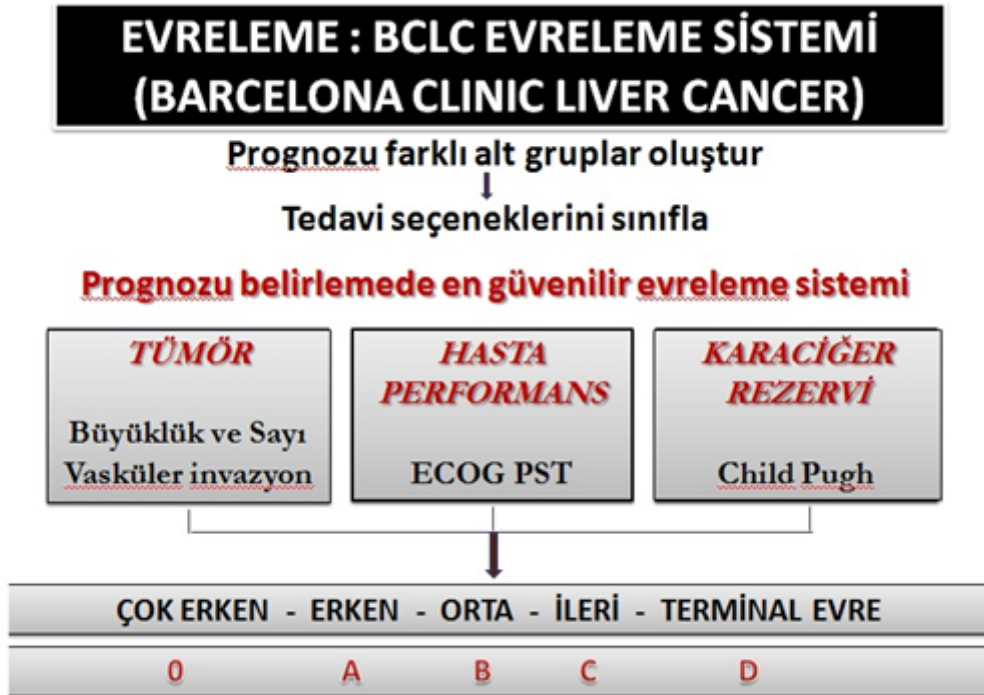
<i>CLIP SINIFLAMASI</i>	<i>0 PUAN</i>	<i>1 PUAN</i>	<i>2 PUAN</i>
<i>Child-Pugh Sınıflaması</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
<i>HSK KC Tutulumu</i>	<i>Tek <% 50</i>	<i>Multipl < % 50</i>	<i>Multipl > % 50</i>
<i>Alfa-fetoprotein (mg/ml)</i>	<i><400 İU / dl</i>	<i>>400 İU / dl</i>	<i>-</i>
<i>Portal Ven Trombozu</i>	<i>YOK</i>	<i>VAR</i>	<i>-</i>

BARCELONA LİVER CANCER CLİNİC STAGING SYSTEM



Şekil 5. BCLC evreleme sistemi

Tablo 3: BCLC evreleme sistemi



Tedavide BCLC evre atlama kavramı da (treatment stage migration concept) mevcuttur. Evreye tam uymayan olguda bir sonraki tedaviye veya sonraki evreye geçilebilir. BCLC A evresindeki olgu RF ablasyona uygun değilse TAKE'ye geçilir. BCLC B evresindeki olgu en az 2 seans TAKE ye cevap vermediyse Sorafenib'e geçilir.¹⁹¹

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 4). A grubu en iyi, C grubu en kötü prognozu gösterir.

Tablo 4: Child-Pugh Sınıflanması

**KARACİĞER REZERVİ:
CHILD-PUGH SINIFLANMASI**

	1 puan	2 puan	3 puan
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dl)	<2	2-3	>3
SERUM ALBUMİN (g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7-2.2	> 2.2
ASİT	Yok	Orta derece	Masif
HEPATİK ENSEFALOPATİ	-	Grade I-II (tedaviye yanıtı)	Grade III-IV (dirençli)

	Puan	Bir yıl sağkalım	İki yıl sağkalım
Child A	5-6	%100	%85
Child B	7-9	%81	%57
Child C	10-15	%45	%35

2.2.4. Hepatoselüller Karsinomda Tedavi

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) 2010 yılında güncellenen tedavi kılavuzu verilerine göre tam yanıt ve kür şansının olduğu bilinen tedaviler cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyondur.^{66,67} Bununla beraber non-küratif tedaviler transarterial embolizasyon (TAE), transarterial kemoembolizasyon (TAKE) ve sorafenibi kapsamaktadır.⁶⁸ Tamoksifen, anti-androjenler ve octreotide gibi ajanların tamamıyla etkisiz olduğu kabul edilmektedir.^{69,70} Sistemik kemoterapinin etkisi ise sınırlıdır, sık toksisite yapar ve sağkalım süresini arttırdığı gösterilememiştir.⁷¹

2.2.4.1. Cerrahi Rezeksiyon

Sirotik olmayan ve tek lezyona sahip hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Ancak hastaların batı ülkelerinde % 95, Uzakdoğu Asya ülkelerinde % 60'ı tanı anında sirotiktir. Bu hastalar için de cerrahi rezeksiyon uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak bu tip vakalara işlem planlanırken post-operatif karaciğer yetmezliği riskini göz önünde bulundurmak gerekir. Karaciğer sağ lob rezeksiyonu sol loba göre post-operatif yetmezlik açısından daha riskli bulunmuştur. Sirotik hastaların cerrahi tedavi için seçilmesinde uzun yıllar kullanılan Child-Pugh evreleme sisteminin karaciğer rezervini tam olarak göstermediği kabul edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucu, serum bilirubin düzeyinin normal saptanması ve hepatik ven kateterizasyon yöntemiyle ölçülmüş portal ven basıncının 10 mmHg değerinin altında olmasının, post-operatif karaciğer yetmezliği risk tahmini açısından hastaların Child-Pugh evrelerinden bağımsız olarak en değerli yol gösterici parametreler olduklarına karar verilmiştir.⁷² Bugünkü verilere göre sirotik olmayan ve sirotik olup rezeksiyon sonrası dekompanzasyon gelişmeyen hastalarda 5 yıllık sağkalım % 70 ve üzerindeyken, dekompanzasyon evresine geçen sirotik hastalarda bu değer % 50'nin altında kalmaktadır.⁷³ Bazı karaciğer tümörleri vasküler invazyon yapmadan büyük boyutlara ulaşabilir. Rekürrenste primer belirleyicinin damar invazyonu olması nedeniyle bu tümörlerin rezeksiyon sonrası rekürrens riski küçük boyutlu tümörlerden fazla değildir. Bu sebeple tümör büyüklüğü cerrahi açısından tam anlamıyla sınırlayıcı bir faktör

değildir.⁷⁴ Rezeksiyonun başarısını arttırmak açısından intra-operatif olarak, tümörün kemoembolizasyonu ve kitleyi içeren hepatik loba gelen portal ven dalının embolizasyonu gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Ancak bunların hiçbirinin potansiyel faydası saptanmamış ve nüks açısından olası riskler taşıdıklarına kanaat getirilmiştir.^{75,76} Son dönemde yapılan meta-analizler sonucu cerrahi rezeksiyon sonrası interferon alfa tedavisinin rekürrens riskini azalttığı gösterilmiş ancak bunun interferonun yarattığı viral süpresyon sonucu olup olmadığı tam olarak anlaşılamadığından bugün için interferon alfa tedavisi de cerrahi rezeksiyon sonrası rutin önerilen bir tedavi seçeneği olamamıştır.⁷⁷ Primer tümör rezeksiyonu yapılmadan önce invazyon yapmış olması ve yeni tümörlerin oluşması nedeniyle rekürrens riski 5 yıllık süre içinde % 70'i aşmaktadır.⁷⁹ Bu iki faktör tümör rekürrensini en kuvvetli belirleyicileridir.⁷⁸ Rekürren tümörlerin büyük kısmı cerrahiden sonraki ilk 3 yılda meydana gelmektedir ve ne yazık ki yukarıda belirtildiği gibi rekürrens riskini azaltacak etkili bir neo-adjuvan veya adjuvan tedavi seçeneği gösterilememiştir.^{79,80} Rekürren tümörlerin tedavisinde, lezyon tekse cerrahi rezeksiyon şansı tekrar denenebilir. Ancak rekürrens, genelde primer tümörün intrahepatik yayılımı sonucu geliştiği için çoğu hastada multifokal olarak kendini göstermektedir. Bu tip vakalar için karaciğer transplantasyonu denenmelidir. Rekürrens riskinin % 70'in üzerinde olması ve rekürren tümörlerin tedavi şansının kısıtlı olması nedeniyle bazı otoriteler primer tümörün patoloji sonucunda vasküler invazyon raporlanan hastaların, cerrahiden hemen sonra transplantasyon listesine alınmaları gerektiğini önermektedir.^{78,81}

2.2.4.2. Karaciğer Transplantasyonu

Hepatosellüler karsinomda karaciğer transplantasyonu için aday gösterilen hasta grubu belirlenmiş olup bugün için erken evre vakalarda transplantasyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı % 74'e kadar çıkmıştır.⁸² Milan kriterleri olarak da bilinen, 5 cm altında tek tümör veya 3 cm altında en fazla 3 tümör olması durumunda hastalar karaciğer transplantasyon listesine alınmaktadır. Bu kriterlerin genişletilmesi için birçok çalışma yapılmış olsa da, bugün için Milan kriterlerinden başka etkinliği ispatlanmış ve kesin olarak önerilmiş bir şema yoktur. Bağışlanan organ yetersizliği nedeniyle bir hastanın nakil listesine alınması ve transplantasyon işleminin gerçekleştirilmesi arasında süre

geçmektedir. Bu sürenin 12 aya kadar uzaması durumunda hastaların % 25’lik bir kısmı yayılım ve hastalığın ilerlemesi sonucu artık transplantasyon için uygun kriterleri sağlayamadığından nakil listesinden çıkartılmaktadır.⁸³ Bundan dolayı hastaların transplantasyon için bekledikleri aşamada diğer tedavi seçeneklerinin uygulanması gündeme gelmiştir. Buna göre, 6 aydan uzun süreyle nakil sırası bekleyeceği öngörülen hastaların, mevcut tümörlerin büyüklüğüne göre radyofrekans ablasyon, perkütan etanol injeksiyonu veya seçilecek başka bir uygun yöntemle tedavilerine başlanması gerekmektedir.⁸⁴ Aynı zamanda bekleme süresinin 7 ayı aşacağı düşünülen vakalarda canlı donörden nakil yapılması önerilmiş ve bunun sonucunda 5 yıllık yaşam beklentisinin % 50-70’lere kadar artabileceği bildirilmiştir. Ancak donörde meydana gelebilecek komplikasyon riskinin % 20-40, mortalitenin % 0,3-0,5 olması bu işlemin deneyimli merkezlerde yapılmasını zorunlu kılmaktadır.⁸⁵

2.2.4.3. Sistemik Tedavi

- Hormonal tedavi
- Kemoterapi
- Biyolojik ve biyokimyasal tedavi
- Moleküler hedefli tedaviler

Hormonal Tedavi:

Birçok çalışmada HSK’de birden fazla hormon reseptör pozitif olduğu bulunmuştur. Östrojen ve HSK arası ilişkiyle ilgili birçok kanıt mevcuttur. Sürekli östrojen verilmesiyle hepatik adenoma ve az miktarda HSK ile ilişkilidir. 1995-2002 yılları arasında yapılan 5 büyük randomize çalışmada, 1144 hastada, tamoksifenin HSK tedavisinde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 70 ileri evre HSK hastasına öktreotid tedavisi uygulanmış, medyan sağkalım açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır.⁸⁶

Kemoterapi:

HSK’de sistemik kemoterapi ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır, fakat kemoterapötik ajanlardan hiç birinin etkili olduğu gösterilememiştir. En sık olarak etkinliği araştırılmış ajan doksorubisindir. Ayrıca gemsitabin, cisplatin, paklitaksel,

irinotekan, mitomisin, etoposid, interferon gibi birçok ajan denenmiş fakat hiç birinin etkinliği gösterilememiştir.

Biyolojik Ajanlar:

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

Moleküler Hedefli Tedaviler:

HSK vasküler bir tümördür. Artmış vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), artmış mikrodamar dansitesi tesbit edilmiştir. Yüksek VEGF ekspresyonu azalmış sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Anjiogeneze inhibisyonu önemli, bir çok anti-anjiogenetik ilaç klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Sorafenib:

Oral kullanılan multikinaz inhibitörüdür. 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'li azaltır. Faz 3 plasebo kontrollü, Sorafenib HSK Assesment Randomized Protocol (SHARP) çalışmasında 602 ileri evre HSK, daha önce sistemik tedavi almamış, performans statusu 0-2, Child A siroz olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastalar iki kola ayrılmıştır. Birinci koldaki 299 hastaya Sorafenib 400 mg, 2x1 (n=299), ikinci koldaki 303 hastaya plasebo (n=303) oral yolla verilmiştir. Çalışmanın primer amacı gruplardaki toplam sağkalımı belirlemek, sekonder amacı ise progresyona kadar geçen süreyi tesbit etmektir. Sonuç olarak sorafenib kolunda toplam sağkalım 46,3 hafta, plasebo kolunda 34,4 hafta (p:0.00058) olarak rapor edilmiştir. Progresyona kadar geçen süre sorafenib kolunda 24 hafta, plasebo kolunda 12,3 hafta (p:0.000007) olarak bildirilmiştir. Sorafenib ileri evre HSK'de toplam sağkalım avantajı sağlayan ilk ajandır.⁸⁷

Sunitinib:

Tirozin kinaz inhibe eder (VEGF1-2, PDGF, FLK Kinaz, kök hücre faktör reseptör c-KIT, RET kinaz) ve böylece tümör büyümesini, progresyonu, metastaz ve

anjiojenezi inhibe eder. Yapılan her iki ayrı faz çalışmada sunitinibden sonra tümör nekrozu gözlenmiştir.⁸⁸

Bevacizumab:

Rekombinan insan monoklonal antikor VEGF hedef alır, ayrıca tümöral damarsal yapıyı normalleştirerek ve tümördeki interstisyel basıncı azaltarak tümöre kemoterapinin ulaşmasını sağlar. Bevacizumab tek başına ve bevacizumab+gemcitabin+oxaliplatin, bevacizumab+capecitabin ile kombine edildiği birçok çalışmanın etkisiz olduğu gösterilmiştir.⁸⁹⁻⁹²

Anti EGFR Ajanlar:

Hepatokarsinogenezde EGFR ve ligandları (EGF ve Transforming growth factor-alfa) patogeneze önemlidir. EGFR tirozin kinaz inhibitörü, erlotinib, faz 2 çalışmada 150 mg günlük oral yolla 38 hastaya verilmiş, 3 hastada pariyel yanıt (% 9) elde edilmiştir. Hastalıksız sağkalım 6 ay, toplam sağkalım 13 ay olarak belirlenmiştir.⁹³ Cetuximab; EGFR karşı monoklonal antikor, faz 2 çalışmada, 30 hastaya, 400 mg/m² IV ilk doz ardından haftalık 250 mg/m² cetuximab verilmiş, cevap alınamamıştır.⁹⁴

2.2.4.4. Radyolojik tedavi yöntemleri

Lokal ablasyon yöntemleri kimyasal ve termal olmak üzere iki başlık altında toplanabilir.

-Kimyasal:

- Perkütan etanol enjeksiyonu (PEI)
- Perkütan asetik asit enjeksiyonu (PAI)

-Termal:

- Kriyoablasyon (CSA)
- Mikrodalga ablasyon (MWA)
- Radyofrekans ablasyon (RFA)
- Lazer ablasyon (LITT)
- Yüksek frekanslı USG (HIFU)

-İrreversible elektroporasyon

Perkütan ablasyon, cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon için uygun olmayan erken evredeki hastalar ve transplantasyon listesinde bekleyen HSK vakaları için iyi bir

tedavi seçeneğidir. Hedeflenen tümör dokusu içine etanol, asetik asit gibi kimyasal ajanlar verilmesi veya RF, laser ve kriyoterapi gibi işlemlerle, sıcaklık uygulanması esaslarına dayanan prosedürlerdir. Bu grup tedaviler içinde RFA yöntemi ilk seçenek olmalıdır.⁹⁵

a). Perkutan Etanol Enjeksiyonu

Alkol tümör dokusu içine enjekte edildiğinde dehidrasyon ve nekroza sebep olur.⁹⁶ Etanol enjeksiyonu bugüne kadar en iyi tecrübe edilmiş perkutan ablasyon yöntemidir ve 2 cm'den küçük tümörlerde % 90 oranında nekroz sağlayabilmektedir.⁹⁷ Bu oran 2-3 cm büyüklüğündeki tümörler için % 70, 3-5 cm büyüklüğündeki tümörler için % 50'ye gerilemektedir. Uzun dönem çalışmalar, etanol enjeksiyonu yöntemiyle erken evre HSK vakalarında ortalama % 50 sağkalımın mümkün olabileceğini göstermiştir.^{98,99} Yöntemin limitasyonları nüks oranının yüksek oluşu, tümör içi etanol dağılımının intra-tümöral septa gibi nedenlerle homojen olmayışı tümör hücresi ekim ihtimalidir. Ancak buna rağmen yapılan çalışmalarda cerrahi tedaviyle benzer sağkalım oranların 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 hepatik rezervi korumak ve sağlam KC dokusuna zarar vermemek için bu tedavi yöntemi uygulanabilir.¹⁰⁰ Perkutan asetik asit enjeksiyonu (PAI), HSK tedavisinde PEE'a alternatif olarak uygulanmıştır ancak sonuçları tartışmalıdır.¹⁰¹

b). Kriyoablasyon

Sıvılaştırılmış ya da gaz nitrojen, tümöral dokuyu dondurarak ablasyona neden olur.¹⁰² Kriyoterapide, prob perkutan yerleştirilmeye uygun olmadığından, açık cerrahi ya da laparoskopi yardımıyla uygulanmaktadır. Karaciğer içerisine prob direkt olarak yerleştirildikten sonra, doku sıcaklığı -100°C'ye indirilerek dokuların donması ve nekrozu sağlanmaktadır. İşlem tek ya da çift proba yapılabilir. Kriyoterapi ile komşu vasküler dokularda meydana gelen gecikmiş hipotermi ve iskemi de etkinliği arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada kriyoterapi etkinliği değerlendirilmiş ve iskemiye bağlı major komplikasyon ya da mortalite olmadan 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları

sırasıyla % 52, % 21, % 11 olarak bulunmuştur. Beş cm'den küçük lezyonları olan hastalar için sağkalım oranları sırasıyla % 76, % 50 ve % 37.5 olarak bildirilmiştir.¹⁰³

Kriyoterapi tedavisi ile dokuda direk ve indirek olarak etkiler ortaya çıkmaktadır.

Kriyoterapinin direk etkileri şunlardır:

1. Hücreler - 50°C altında ölmektedir.
2. Mikrovasküler yapılar ve ekstrasellüler sıvılar donmaktadır.
3. Çözülmüş maddelerde artış ile hücrede dehidratasyon oluşmaktadır.
4. Hücre zarı ve organeller hücre içi donma ile parçalanırlar.

Kriyoterapinin indirek etkileri ise şunlardır:

1. Doku anoksisi
2. Trombozis
3. Ödem
4. İnflamasyon
5. Kriyoimmünolojik etki.¹⁰⁴

Kriyoterapi komplikasyonları arasında yaygın hipotermi, kanama, safra yolu fistülü, bilioma ve kriyo şok sayılabilir.^{105,106} Şimdilik kriyoterapi cerrahi rezeksiyona alternatif gözükmemektedir. Sadece rezeksiyonu mümkün olmayan ve cerrahi sınırın pozitif olduğu vakalarda rezeksiyona ek olarak kullanılabilecek bir yöntem olarak tanımlanmaktadır.^{104, 106}

c). Mikrodalga Ablasyon (MWA)

Mikrodalga koagülasyon tedavisi HSK tedavisinde kullanılan termal ablasyon yöntemlerinden biri olup mikrodalga enerji yayan bir mikrodalga koagülatörün tümör içine yerleştirilmesi ile uygulanır. Mikrodalga ablasyon tedavisi , dokuyu çevreleyen intrasellüler su moleküllerini ısıtmak için üretilen yüksek frekanslı elektromanyetik radyasyonuna bağlıdır ve 900 MHz dan 10 HGzlık bir frekansla aletlerin kullanımını içerir.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Mikrodalgaların dokuya geçişi su moleküllerinin hızlı rotasyonuna neden olur. Dalga su molekülüne çarptığında, molekül titrer ve böylece ısı oluşturmayla sonuçlanan hareketi yapar. Bu koagülatif nekroza ve sonunda da tümör ablasyonuna

neden olan ısıdır.¹¹¹ Üretilen bu ısı homojen, ani ve sürekli olarak, mikrodalga alandaki radyasyon durana kadar dağıtılır.¹⁰⁹ Mikrodalga teknolojisi yüksek intratümöral ısı derecelerinin, daha büyük ablatif hacimlerin, daha hızlı ablasyon sürelerinin gerçekleşmesini sağlar.¹¹²⁻¹¹⁵ MWA vasküler yapılara yakın tümörleri tedavi ederken ısı azaltma etkisinden dolayı RFA gibi benzer kısıtlamaları göstermez. MWA daha fazla güç yoğunluğu ile daha büyük bir ısı bölgesine sahipken RFA ise iletim yoluyla ısıtarak dokunun ablasyonunu sağlar.¹¹² Büyük vasküler yapılara yakın tümörlerin ablasyonunda iyi sonuçlanır elde edilmiştir. MWA da mikrodalgaların elektromanyetik alandan kaynaklanması etraf dokuları yakmadan RFA'dan daha yüksek derecelere ulaşmasını sağlar. Bu daha büyük tümör nekrozlarına ve tümörün lokal nüksünün azalmasına neden olur.^{110,113-116} Bu teknoloji açık ameliyat ve laparoskopik yaklaşımlarda da kullanılmaktadır. Bu yöntemin primer ve metastatik KC tümörlerinde efektif olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Mikrodalga koagülasyon tedavisi ile PEE etkinliği karşılaştırılmış ve mikrodalga koagülasyon tedavisinin orta ya da kötü differansiye HSK lezyonlarında daha iyi lokal kontrol imkanı sağladığı ve sağkalım sürelerinin PEE ile tedavi edilen hastalara göre daha uzun olduğu bildirilmiştir.^{117, 118}

d). Radyofrekans Ablasyon (RFA)

Radyofrekans ablasyon tedavisi bir çeşit termal ablasyon yöntemi olup, geleneksel koterizasyon cihazlarında kullanılabenzer elektrik enerjisinden yararlanılarak yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde koagülasyon ve ablasyon uygulanması prensibiyle işlev görür. Dokuları ısı etkisi ile koagüle etmek ve tümörleri yok etmek yeni bir yöntem değildir. 1891'de d'Arsonval radyofrekans (RF) dalgalarının vücut dokularında sıcaklığı arttırdığını bulmuştur. Bu olay, 1900'lü yıllarda elektrokoter ve diaterminin bulunmasına öncülük etmiştir. 1990'larda ise RFA uygulanmaya başlamıştır. Burada amaç, kapalı devre sistemi sayesinde oluşturulan elektromanyetik enerji birikimiyle, dokuda ısı harabiyetini ortaya çıkarmaktır. Hasta, kapalı devrenin bir parçasıdır. Kapalı devre RF jeneratörü, iğne elektrodu ve geniş topraklama elektrodunu içermektedir. Karaciğer tümörlerinde radyofrekans ablasyon tedavisini ilk olarak Buscarini ve arkadaşları 1991'de HSK'lı hastalarda ve 1996'da ise Rossi ve arkadaşları HSK ve metastazlı hastalarda uyguladıklarını bildirmişlerdir. Karaciğer tümörlerinin tedavisinde son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya

başlanmıştır. Perkütan, açık cerrahi ve laporaskopik yöntemlerle yapılabilir. Bu seçim, lezyonun yerleşimi ve boyutu ile uygulayıcının tercihinine bağlıdır. En sık perkütan yolla ve çoğunlukla USG, daha nadiren BT eşliğinde gerçekleştirilmektedir.^{119-120,124} Son zamanlarda daha iyi yumuşak doku kontrastı sağladığı için MRG eşliğinde de uygulanabilmektedir.¹¹⁶ Perkütan RFA işlemi, genelde lokal anestezi ve intravenöz sedasyon altında uygulanır. İşlem gerektiğinde ayaktan hastalara da uygulanabilir. Hastalar işlem sonrası çok kısa sürede günlük aktivitelerine geri dönebilmektedir. Hepatosellüler karsinomlu tüm hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirilmeli ve A ya da B sınıfı hastalar için bu işlem tercih edilmelidir. Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'nin altında olmamalıdır. Primer lezyon sayısının 3'ten az ve tümör çapının 5 cm'den küçük olması başarı şansını arttırmaktadır. Safra kesesi veya KC hilusu komşuluğundaki lezyonlarda ise termal zedelenme riski mevcuttur. Düzeltilemeyen koagülopati, yerleşimi açısından riskli olan lezyonlar ile genellikle 5 cm'den büyük lezyonlar kontrendikasyon oluşturur. Ayrıca yakıldığında karaciğerin kalan rezervi açısından sıkıntı oluşturacak kadar çok sayıda lezyon bulunması da bir başka kontrendikasyondur. Bu yöntemin en önemli dezavantajı, özellikle major vasküler yapılara yakın lezyonlarda ısının bu vasküler yapılarca dağıtılması ve ablasyonun yetersiz kalabilmesi durumudur.^{119,120,123} İşlemin sınırlılıkları daha çok RF sürecinin fiziğiyle ilişkilidir. Bunların en önemlisi lezyon içinde ısı tutulumunun heterojen olmasıdır. Diğer tüm perkütan yöntemlerde olduğu gibi probun hemen etrafındaki dokularda daha fazla olan etki, dokuların derinine ve çevresine ilerledikçe azalmaktadır. Isı prob etrafındaki dokuda hızlı ablasyona yol açarak kömürleşmeye neden olur. Kömürleşmiş doku ise iletken özelliğini kaybederek giderek yalıtkan hale gelir. Bu durum impedansın yükselmesine ve enerji iletimi engellenerek ablasyon hacminin azalmasına sebep olmaktadır.¹²⁵⁻¹²⁷ Koagülasyon alanının genişliğini etkileyecek bir diğer faktör dokunun kendi yapısıdır. Çünkü ısı, farklı dokular içinde farklı hızlarda iletilir. Bu durum HSK tedavisinde bir avantaja çevrilmiştir. Livraghi ve arkadaşları sirotik dokunun lezyonlar çevresinde yalıtkan bir ortam oluşturduğunu bu nedenle hedeflenen alanlarda ısı tutulumunun kolaylaştığını bildirmişlerdir. Bu durumu "fırın etkisi" olarak tanımlamışlardır.¹²⁸ İn vitro elde edilen koagülasyon alanının canlı dokularda elde edilememesinin en önemli sebeplerinden biri ısı kaybıdır. Kan akımına bağlı gelişen doku soğuması nekroz alanının beklenenden daha az olmasına neden

olmaktadır. Yapılan çalışmalarda vasküler oklüzyon yolu ile KC perfüzyonunun azaltılması sonrası elde edilen sonuçlar bu teoriyi kuvvetle desteklemektedir. RFA'ya bağlı koagülasyon alanının farmakolojik olarak değiştirilen kan akımıyla korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kan akımına bağlı oluşan bu etki 'soğutucu' 'heat sink' olarak tanımlanmaktadır ve koagülasyon için gerekli olan sitotoksik derecelere ulaşamamasında en önemli sebeplerden biridir.^{126,127,129}

e). Lazer Ablasyon (LITT)

LITT son zamanlarda rezekte edilemeyen hepatik malignitesi olan hastalarda alternatif termal ablasyon aracı olarak araştırılmaktadır. Ayrıca lazer termal ablasyon, interstisyel lazer terapi ve interstisyel lazer fotokoagülasyonu olarak adlandırılan LITT'de lazer fiberlerin tümör dokusuna insersiyonunu gerektirmektedir. Bu fiberler, genellikle neodimiyuma itriyum alüminyum granat (Nd-YAG) diyot lazerden oluşan bir enerji kaynağına birleştirilmiştir. Nd- YAG lazer, (3-20W) düşük enerjili lazer ışığını 1,064 nm dalga uzunluğunda 2-20 dakikada gönderir. Lazer ışığındaki fotonlar, ısı üreten dokuda doğal olarak oluşan kromoforlarla doğrudan etkileşim kurar. Hızlı ve yoğun ısıtmaya dayalı diğer lazer uygulamalarının aksine, LITT tümör dokusunun termal koagülasyonunu başlatmak için yavaş ısıtmayı kullanır. Yavaş ısıtma, maksimum optik doku penetrasyonu (10-12 mm) ve tümörü yok etmek için gerekli ısı bölgesinin genişlemesini sağlayarak lazer fiberlerine yakın dokunun vaporizasyonunu ve karbonlaşmasını önler. LITT tipik olarak 10 ve 15 mm çapında lezyonlara etki gösterir. Teknolojideki bu başarılı gelişmelere rağmen LITT, büyük hacimlerde ablasyona neden olmadığı için sınırlı kalmıştır. Safir uçlu lazer fiberler, soğuk başlıklı aplikatörler (cooled-tip) ve silindirik kuvars difüzörler gibi yeni lazer fiber tasarımlar, optik penetrasyonda ve termal nekrozlarda marjinal gelişmelere neden olan geleneksel açık uçlu kuvars fiberlerin yerini almıştır.^{130,131} Buna ek olarak, ışın bölücülü çoklu fiber sistem, 4-7 cm çapında lezyonlara etki edecek kadar geliştirilmiştir. Bu dizayn verimli değildir ve geniş çapta klinik kullanıma ulaşamamıştır. Diğer yeni ablatif teknikler gibi, LITT ile ilgili uzun vadeli araştırmalar yeterli değildir. LITT ve diğer karaciğere yönelik terapilerin karşılaştırılmalı randomize araştırmaları yoktur. LITT kullanılan en büyük araştırmalardan biri Macket ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır ve hepatik metastazları olan 705 hastada % 75 ve % 30 oranıyla 2 ve 5

yıllık sağ kalım olduğunu göstermişlerdir.¹³² Teknolojideki gelişmelere rağmen, LITT nin daha fazla araştırma ve gelişmeye ihtiyaç duyduğu aşıkardır.

f). High İntensity Focused Ultrasound (HIFU) (Yüksek Frekanslı USG)

Yoğunluklu odaklanmış yüksek frekanslı ses ya da “Ultrasonik Tedavi” dalgasının, bilgisayar yazılım ve donanımlarının gelişmesi ve yarı iletken malzeme teknolojilerinin hızlı ilerlemesi, günümüzde kanserin yok edilmesinde veya kontrol altına alınmasında kullanılması mümkün olabilmektedir. Yöntemin temel çalışma prensibi, transducer (ses kaynağı) adı verilen piezoelektrik kristallerin ürettiği ses enerjisini istenen bölge üzerinde odaklanması ile sağlanmaktadır. Odaklanacak bölge (tümör), ileri görüntüleme yöntemleri ile tespit edilir. Bölgeye odaklanan ses dalgaları ile hedef hücrelerde 60°C'nin üzerinde sıcaklığa 0,2 saniye gibi kısa bir süre içerisinde ulaşılabilir.

Ses dalgasının odaklandığı bölgedeki etki 3 şekilde meydana gelmektedir.

1. Hipertermik (ısı) etkisi; 0,2-1 saniye içerisinde 65-100°C'lik bir ısıya ulaşan hücrede koagülasyon nekrozu meydana gelmektedir.
2. Kavitasyon: Yüksek frekanslı ses dalgaları nedeniyle hücre içerisindeki sıvıda oluşan kabarcıklar ve yüksek ısı hücreyi tahrip ederek yıkılmasına neden olur.
3. Vasküler yapıların tahribi: Ses dalgaları, tümör içindeki 2 mm'den daha küçük çaptaki vasküler yapılarda hasara neden olur. Bu durum kanser hücrelerini besleyen vasküler yapıların yok olmasına dolayısıyla, iskemik nekroza neden olur.

HIFU sisteminin avantajları;

- Non invaziv bir yöntemdir.
- Hedeflenen tümör dokusu yok olurken, çevre dokularda etki görülmez.
- Uygulama sonrası iyileşme süreci hızlı başlar.
- Hedef üzerinde eşit doz dağılımı sağlanır.
- Tedavi tümör şekline ve boyutlarına bağlı değildir.
- Küçük çaplı vasküler yapıların hasarına neden olarak tümörün kanlanmasını, dolayısıyla da beslenmesini durdurur.
- Cerrahi müdahalenin herhangi bir nedenle yapılamadığı durumlarda, HIFU tedavisi kolaylıkla uygulanabilir.

- Hedef üzerinde uygulanan ses dalgasının dozu, gerçek zamanlı ve geri dönüşümlü olarak tespit edilebilir ve izlenebilir.
- Bağışıklık sistemi üzerinde etkilidir. Tedavi edilen dokuda CD4, CD8 ve NK hücrelerinin sayısı artar ve lokal bağışıklık güçlenir.
- Tedavi güvenilirliği oldukça yüksektir ve radyoaktivite söz konusu değildir.¹³³⁻

135

g). Elektroporasyon Yöntemi

Elektroporasyon, hücelere veya dokulara kısa süreli ve çok kuvvetli elektrik akımı uygulanarak, hücre zarında nanometre boyutunda geçici porlar oluşturulması işlemidir. Bu durumda hücre zarı, hücre içine DNA, enzim, antibody ve diğer makromoleküllerin geçişine izin verir.

Elektroporasyonun mekanizması iki çeşit dalga formuyla tanımlanır:

1) Üssü kuvvetle azalan akım: Burada akım çok hızlı artar ve daha sonra aşamalı olarak azalır.

2) RF bükümlü dalga akımı: Burada istenilen akıma çok hızlı ulaşılır, akım bu seviyede kalır ve sonra hemen azalır.

Dalga formlarını oluşturmak için genellikle ticari elektroporatörler kullanılır. Bu çeşit cihazlarda elektrik alan kuvveti (kV/cm) ve zaman sabiti parametreleri önemlidir.

Kullanım alanları;

- Moleküler hücre biyolojisi çalışmaları
- Elektrokemoterapi
- Elektrogenterapi
- siRNA ile anlatımın sessizleştirilmesi
- Transdermal ilaç aktarımı
- Biyoteknoloji
- Su ve sıvı besin sterilizasyonu

Başarılı bir elektroporasyon için, kullanılan dokunun ve içinde bulunduğu solüsyonun elektrik akımına direnci, voltaj ayarlarını etkileyen elektrik akımları,

kullanılan elektrotların yapıldığı madde, aktarılmak istenen maddenin yoğunluğu ve miktarı göz önüne alınmalıdır.

Yöntemin avantajları;

- Hızlı bir yöntemdir.
- Basit ve güvenli bir tekniktir.
- Neredeyse tüm hücrelerde etkilidir.
- Aktarılmak istenen madde gereksinimi daha azdır.
- Sıkı dokulara da uygulanabilir
- Isı kaybı etkisi yoktur
- Kömürleşmeden etkilenmez
- Doku mimarisini bozmaz bu nedenle damarlar, bilier sistem ve sinirler etkilenmez

Yöntemin dezavantajları;

- Optimizasyon gerektirmesi
- Uygun olmayan optimizasyon sonucu hücrenin zarar görmesi ve ölümü
- Teknik alet ve deneyim gerektirmesi^{136,137}

2.2.4.5. Geleceğe Dair Öneriler

Işıkla aktive edilen terapide, görüntüleme rehberliğinde ışık yayıcı diyotları (light-emitting diodes) yerleştirilerek klorofil türevinden sentezlenmiş damar içine uygulandığında tümörün içinde konstantre olma yeteneğine sahip küçük bir molekül olan talaporfin sodyum aktive edilir. Talaporfin uzun dalga boyu olan ışığı absorbe edebilmektedir ki bu da, tek değerli oksijen aracılığıyla tümör damarlarında kalıcı oklüzyon ve oksidasyon yaparak apoptotik hücre ölümüne neden olur. Preklinik hayvan çalışmaları, ışıkla aktive edilmiş ilaç terapisinin tümörde ürettiği büyük apoptotik kitlelerin CD8+ T hücrelerinin tümör-spesifik klonlarını açığa çıkardığı tahmin edilmektedir. III faz klinik araştırma son zamanlarda talaporfin kullanımını değerlendirmektedir.¹³⁸

2.2.4.6. Transkateter Tedavi Yöntemleri

- 1-) Transarteriyel Kemoterapi (TAK)
- 2-) Transarteriyel Radioembolizasyon (TARE)
 - a) Yittrium-90 mikrosferler
 - b) Iyot 131- lipiodol
- 3-) Transarteriyel Embolizasyon (TAE)
- 4-) Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

2.2.4.6.1. Transarteriyel Kemoterapi

Kemoterapötik maddelerin intraarteriyel yoldan verilmesi tekniğidir. Kemoterapötik maddelerin doz-etki eğrileri mevcut olup, doz arttıkça etki artmaktadır.¹³⁹ Etken madde selektif olarak intraarteriyel olarak verildiğinde tümör lokalizasyonundaki konsantrasyonu ve toksisitesi intravenöz yolla verilmesine göre 5-10 kat fazla olmaktadır. İnfüzyon sırasında proksimal arter bir balonla tıkanacak olursa, konsantrasyonu 30 kata kadar çıkarılabilir. İntraarteriyel kemoterapinin bir başka avantajı da verilen ajanların eliminasyonunun KC'de olmasıdır. Böylece verilen ilacın sitotoksik metabolitleride tümör hücreleri ile daha uzun süre, sabit konsantrasyonda, direkt olarak temas edebilmektedir.¹⁴⁰ Bu tedavinin uzun süre devam ettirilebilmesi için perkütan olarak yerleştirilebilen kateter-port sistemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda intraarteriyel kemoterapinin özellikle kolorektal metastazlarda sistemik kemoterapiye nazaran tümör üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴¹ Ancak tüm bu avantajlara rağmen primer KC tümörlerinde sağkalım açısından sistemik kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.¹⁴²

2.2.4.6.2. Seçici Dahili Radyasyon Terapisi (TARE, SIRT)

a) Yittrium -90 Mikrosfer Radyoembolizasyonu

Radyoembolizasyon tedavisinin amacı, hastalara genelde femoral ve hepatik damarlar aracılığıyla kateterle karaciğere transarteriyel olarak medyan 1.6 GBq'luk beta-ışınli yittrium-90 mikrosferlerin taşınmasıdır. Geleneksel gama radyasyonunun yerine yüksek enerjili beta radyasyonu kullanımı potansiyel olarak mikrosfer yoğunluğunun

dağılımına uygun, orantılı yoğun bir lokal radyoterapötik etki oluşturabilir. Bu yüzden, nonselektif ekstrakorporal x-ray radyoterapi ile karşılaştırıldığında, TARE partiküllerin tümörün damar sistemi içerisinde baskın olarak depolanmasını sağlar ve böylece karaciğer parankimi çevresini korurken tümör hasarına yol açar. Bu önemli özellik, eksternal ışın radyoterapisi aracılığıyla güvenli şekilde verilecek radyasyondan daha yüksek radyasyon dozlarının verilmesini sağlar. ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA), mevcut klinik kullanımlarda iki 90Y mikrosfer ürününü, cam mikrosferlerden oluşan TheraSphere® (MDS Nordion Inc., Kanata, Ontario, Canada) ve rezin esaslı SIR-Spheres™ (SIRTeX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia) onaylamıştır.

Yttrium-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. İntraarteriyel 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 Yttrium 90 mikrosfer tedavinin cerrahi şansı olmayan büyük tümörleri çıkarılabilir hale getirdiği bildirilmiştir. Bu tedavi birkaç küçük komplikasyona rağmen iyi tolere edilir.¹⁴³

Radyoembolizasyon için çok Merkezli Avrupa Ağının (ENRY) sonuçlarına göre radyoembolizasyonun özellikle dört hasta popülasyonunda faydalı olabileceği anlaşılmaktadır. Bunlar, öncelikle fazla nodül sayısı (>5) nedeniyle veya hastalığın karaciğerin her iki lobuna da yayılmış olmasından dolayı TAKE için zayıf aday olarak görülen hastaları, daha önce TAKE'in başarısız olduğu hastaları ve son olarak da portal damar oklüzyonu nedeniyle TAKE uygulanamayan hastaları içerir. Bu hastaların diğer tedavi opsiyonları çok azdır. ENRY grubu tarafından değerlendirilen SIRT tedavisi gören hastaların toplamda ortalama sağ kalım süresi 12.8 aydır. Sağ kalım, hastalığın seviyesine göre ciddi oranda değişiklik göstermektedir. BCLC A hastaları için 24.4 ay; BCLC B hastaları için 16.9 ay; ve BCLC C hastaları için 10.0 aydır.¹⁴⁴

b) İyot 131 ile Embolizasyon

Radyoaktif iyotun (I-131) kullanımı, HSK tedavisinde internal radyoterapi için önerilmektedir. Bu teknikte, lipiodol atom-atom değişimi aracılığıyla radyoaktif iyot ile işaretlenmiştir. HSK tümör hücreleri içindeki lipiodol retansiyonu, verilecek olan hedeflenmiş yoğun doz radyasyon terapiyi sağlar. İyot 131-lipiodolun faydası raporlanmasına rağmen, rutin günlük uygulamada kullanımı, diğer mevcut terapilerle karşılaştırıldığında prosedürün zorluğundan dolayı sınırlıdır. Radyasyon güvenliği için hastaların prosedürden sonra birkaç gün izole edilmesi gerekmektedir. Klinik kanıt yetersizliği ve kullanımı ile ilgili karaciğer yetmezliği ve pnömoni gibi ciddi olası yan etkileri göz önüne alındığında, bu tedavi yöntemi daha fazla araştırılmaktadır.^{145,146}

2.2.4.6.3. Transarteriyel Embolizasyon

KC tümörlerini tedavi etmede, arteriyel embolizasyon (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.¹⁴⁷ 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 arteriyel kollaterallerin geliştiği saptanmıştır.^{148,149} Goldstein ve arkadaşları 1976 yılında sol hepatik arteri selektif olarak gelfoam partikülleri ile tıkayarak ilk TAE' u uygulamışlardır.¹⁵⁰ 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 polivinil alkol (PVA) partikülleri gibi birçok embolizan ajan denenmiştir. Ancak otolog kan pıhtısı kullanılan hastalarda daha hızlı rekanalizasyon geliştiği görülmüş ve işlemi sık tekrarlama mecburiyeti ortaya çıkmıştır. PVA 45-1180 µm çaplarında olabilen, damar lümeninde kalıcı mekanik obstrüksiyon sağlayan partiküler embolizan ajandır.¹⁵¹ Geschwind ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada embolizan ajan olarak gelfoam kullanılan grup ile PVA kullanılan grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2.2.4.6.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon

Transkateter arter kemoembolizasyon (TAKE) tekniği, 1970'lerde cerrahi olarak çıkartılamayan hepatomun besleyici arterinin selektif kateterizasyonu sonrası içerisine 10 mg mitomisin C veya 20 mg doksorubisin jelatin sünger parçalarının intraarteriyel olarak verilmesi yöntemi ilk kez Yamada ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır.¹⁵² TAKE'nin gerçek anlamda HSK tedavisinde yerini alması 1980'lerin başlarında Lipiodoln (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium) ilaç taşıyıcı ve embolizan etkisinin tarif edilmesinden sonra başlamıştır.^{153,154} 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.¹⁵⁵ Bu emülsiyon tümörü besleyen damara verildiğinde tümör damarlarındaki hipervasklaritenin 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 sreye kadar kalabilmektedir. Bu durum tümör çevresindeki arteriollerde embolik etki ile sonuçlanmaktadır. Normal KC'de hepatik artere enjekte edilen Lipiodol, arteriyoportal bağlantıları kullanarak portal venüllerde birikmekte, sinuzoidlerden dereceli olarak sistemik dolaşıma salınmaktadır veya Kupffer hücrelerinin fagositozu ile yaklaşık bir hafta içerisinde KC dokusundan temizlenmektedir.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Lipiodol, doksorubisin, epirubisin, aklarobusin, mitomisin-C, cisplatin 5-fluorouracil gibi antikanser ilaçlar ile birlikte kullanılabilir. Teorik 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 sreye bu konsantrasyon devam etmektedir.¹⁵⁹ Son zamanlarda, en iyi kemoterapi ajanına dair iyi bir kanıt yoktur. Tek ajan ile birlikte damarların embolizasyonu, tümör dokusunda iskemiye yol açar. HSK tedavisinde tek ajan olarak en yaygın olarak doksorubisin, kombinasyon olarak cispaltin, doxorubicin ve mitomicin C ls kullanılmaktadır. Bütün bu ilaçlar, intrahepatik uygulandığında uygun ekstraksiyon sergilerler ve eř zamanlı düşük sistemik ilaç yklemelele ilgili uygun

intratümöral ilaç konsantrasyonunu gerçekleştirebilirler. Uygun ve yüksek intratümöral konsantrasyonlarına rağmen, en randomize kontrollü çalışmalar bir ajanın diğer ajan üzerindeki avantajını göstermede başarısız olmuştur. Bazıları enjekte edilen kemoterapötik ilaçların etkisini artırmak için dozun tamamı verildikten hemen sonra tümörü besleyen damarların embolizasyonunu önermektedir. ABD’de, en yaygın kombinasyon 10 mL suda çözünen kontrast madde ile 100 mg cisplatin (Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ), 50 mg doxorubicin (Adriamycin; Pharmacia-Upjohn, Kalamazoo, MI) ve 10 mg mitomicin C (Bedford Laboratories, Bedford, OH) karışımıdır. Ardından bu kokteyl eşdeğer miktarda lipiodol ile emulsiyon haline getirilir. Embolik ajanlar, intraarteriyel ilaç etkilerini arttırmak için enjekte edilir. Embolizasyonun kullanım amacı tümör alanındaki ilacın “washout”unu engellemek ve iskemik nekrozu başlatmaktır.¹⁵²

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 hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. TAKE destek tedavisi ile karşılaştırıldığında ileri HSK’u bulunan seçilmiş hasta grubunda (Child-Pugh A, portal invazyonu bulunmayan, KC dışı metastazı bulunmayan) yaşam süresini uzatabilir.¹⁶⁰⁻¹⁶² TAKE, ayrıca sağ kalımda 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 hastalarında TAKE’nun kesin kontrendikasyonları, yetersiz KC fonksiyonu (Child-Pugh C), dirençli sistemik enfeksiyon ve hepatofugal portal akımdır.¹⁶³⁻¹⁶⁷ İlaç yüklemesi için şu an mevcut 3 tür mikrosfer vardır. DC Bead mikrosferleri (Biocompatibles, UK), superabsorbe edici polimer (SAP) Quadrasphere

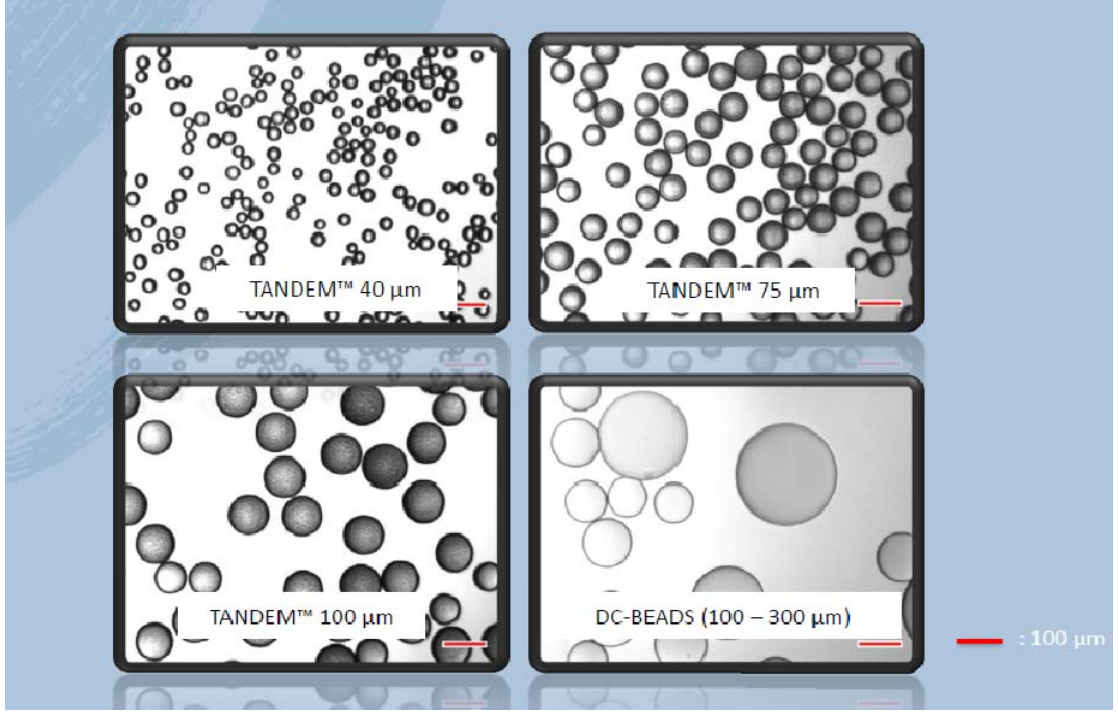
(Avrupa için Hepasphere) mikrosferleri (Biosphere Medical Inc) ve yeni mevcut olan Embozen TANDEM (CeloNova BioSciences, Inc, San Antonio, Texas).

Precision Bead (Biocompatibles) mikrosferler, doksorubisin (37.5 mg/vial) ile yüklenmiş ilk mikrosferlerdir. Bunlar sulfonic asit içeren bileşenin eklenmesiyle modifiye edilmiş polivinil alkol hidrojel polimer ihtiva ederler.

DC Bead mikrosferleri, polivinil alkol (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.^{168,169}

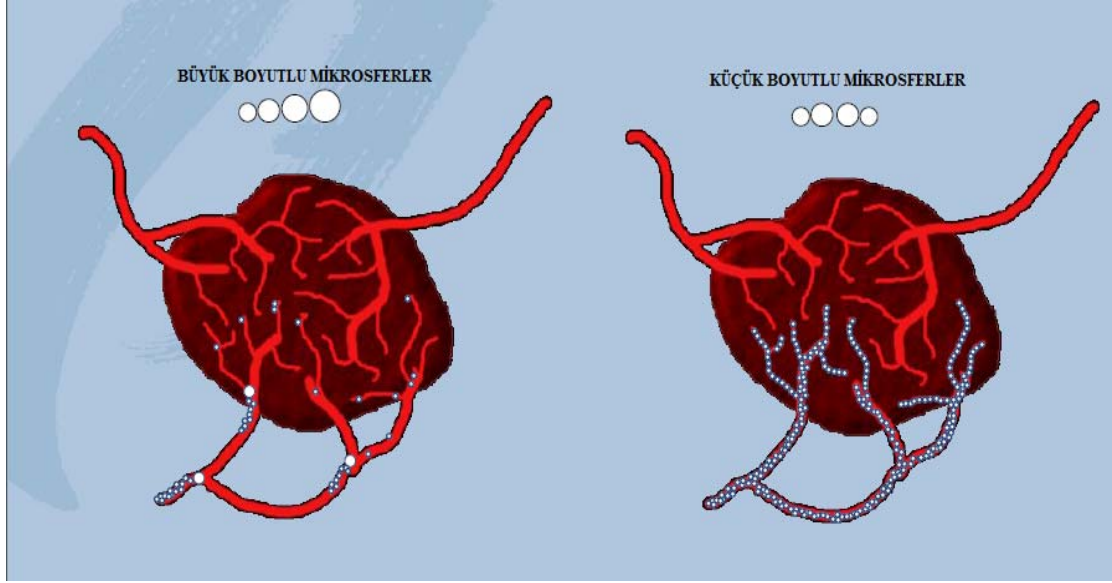
SAP Quadrasphere mikrosferleri biyo uyumlu hidrofilik (absorban) rezorbe olmayan akrilik kopolimer mikrosferlerdir ve kuru durum volümünden 64 kat fazla sıvı emme kabiliyeti olan hepatik arter embolizasyonu için tasarlanmış mikrosferlerdir. Genişleme oranı, kendi çevresindeki maddelerin iyonik konsantrasyonuna bağlıdır. Kuru partiküllerin boyutu 50 ila 200 µm arasındadır, 200 ve 800 µm a kadar genişleme gösterir. SAP mikrosferleri doxorubicin veya cisplatin ile yüklenebilir.

Embozene TANDEM ($40 \pm \mu\text{m}$, $75 \pm 15 \mu\text{m}$ ve $100 \pm 25 \mu\text{m}$) sıkı bir şekilde kalibre edilmiş kısa sürede (30 dakika) yüksek etkinlikte ($98 \pm 2\%$) her 1 ml 50 mg irinotekan veya doksorubisin (60 dakika) ile yüklenebilir mikrosferlerdir. Diğer ilaç yüklü mikrosferlerden farklı olarak, Embozene TANDEM ilaç yüklemesi sonrası boyutunu korur (Şekil 6).¹⁷⁰⁻¹⁷³



Şekil 6. Optik mikrograflar ve Embozene TANDEM™, DC Bead ve DC Bead M1 büyüklük dağılımı

Embozene TANDEM'in yüksek yükleme kapasitesi, istenen dozu sunmayı sağlar ve hedef noktada staza neden olur. İşlem sırasında zamanından önce staz oluşmaması nedeniyle optimal dozda tedavi yapılabilir. Embozene TANDEM 2 ve 3 ml'lik hazır enjektörler şeklinde mevcuttur. Embozene TANDEM, kan akışını bloke etmeden ve henüz ilacın kontrollü olarak salınmasını başlatmadan orta/büyük (35-80 μm) arteriollerin içine nüfuz edebilme kabiliyetleri vardır (Şekil 7).



Şekil 7. Embolizasyon sırasında mikrosferlerin boyuta göre dağılımı

Pazardaki en küçük mikrosferleri ve en sıkı kalibrasyonu sunmaktadır.^{174,175} Aynı koşullar altında, domuz karaciğeri modelinde 700-900 μm ilaç yüklü mikrosferlerle ile 100–300 μm 'lukların kullanımının karşılaştırılmasında doksorubisinin 15 kat daha yüksek doku konsantrasyonu ve daha fazla nekroza neden olduğu gösterilmiştir.^{176,177} Kontrollü ilaç salınımının beklenen klinik faydaları, sistemik etkiyi azaltarak güvenilirliğin artması ve doksorubisinin tümör konsantrasyonunun ve etkinliğinin artırılmasıdır. Büyük (300–500 μm) mikrosferlere karşı küçüklerin tümör penetrasyonunda (100–300 μm) daha iyi olduğu VX2 karaciğer tümöründe gösterilmiştir.¹⁷⁸ Küçük mikrosferlerin potansiyel faydaları, HSK hastaları için randomize olmayan prospektif multi-kurumsal kayıtlarda rapor edilmiştir ve ayrıca hmCRC (Kolon Ca ve KC metastazı) hastaları içinde tavsiye edilmiştir.¹⁷⁹⁻¹⁸³

2.2.4.7.Geleceğe Dair Öneriler

3-Bromopyruvate (3-BrPa) transkateter infüzyon için son test edilen, metabolik yolun bozulmasını sağlayan ilaç örneğidir. 3-BrPa glikoliz inhibisyonu yoluyla, hücre ATP üretimini ortadan kaldıran spesifik bir inhibitördür. Tavşan VX2 tümör modeli üzerinde yapılan deneylerde 3-BrPa direk intraarteryel infüzyonu ile implant edilen lezyonlar nekroze olmuştur. Buna ek olarak, intraarteryel enjeksiyon ne normal

karaciğer dokularının canlılığını etkilediği ne de sistemik infüzyon sırasında hayvanların major dokularına zarar verdiği saptanmıştır. Ayrıca, bir çalışmada 3-BrPA'nın primer karaciğer kanserli iki hastada, gerçek yaşam koşulları altında kullanımının umut verici ilik sonuçları bildirilmiştir.

2013 yılında FDA, 3-BrPA'nın 2014 Faz I klinik denemelerine girmesini kolaylaştırmak için yeni ilaç araştırma (IND) onayını vermiştir.¹⁵²

2.2.5. HSK'da Tedaviye Yanıt Değerlendirme Kriterleri

İlk defa 1981 yılında DSÖ (WHO) özellikle çalışmalarda kullanılmak için tümör yanıt kriterlerini yayınladı. Bu kriterlerde tümör yükü tüm lezyonların düzlemsel iki çapının çarpılarak toplanması sonucu elde ediliyordu ve tedaviyle bu çapın ne kadar değiştiği hesaplanarak bulunuyordu. Yıllar içinde çalışma grupları bu kriterleri modifiye ettiler. Bu modifikasyonlar çalışma sonuçlarını değerlendirmede tartışmalara yol açtı. 1990'ların ortalarında bu problemleri ortadan kaldırmak, cevap kriterlerini standardize etmek ve basitleştirmek için uluslararası çalışma grubu toplandı. Şubat 2000'de EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve NCI (National Cancer Institute) işbirliğiyle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri oluşturulmuştur. Ocak 2009'da orijinal kriterler RECIST 1.1 olarak yenilendi ve ekspertler tarafından tekrar revize edilerek, AASLD (The American Association for the Study of Liver Disease) ve JNCI (Journal of the National Cancer Institute) tarafından doğrulanan ve tanımlanan modifiye RECIST (mRECIST) kriterleri oluşturuldu. mRECIST kriterleri HSK lokorejyonel terapilerin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Hastaların takibi için BT ve MRG en iyi metodlardır. İntravenöz kontrast uygulanması ve üç fazlı görüntülerin alınması zorunludur. Tedavi öncesi hangi teknikle değerlendirildiyse tedavi sonrası takipte de aynı yöntem kullanılmalıdır.¹⁸⁴⁻¹⁸⁹

RECIST kriterlerine göre KC'deki tümöral lezyonlar ölçülebilir ve ölçülemeyen lezyonlar olarak kategorize edilir:

- Ölçülebilir: ≥ 10 mm
- Ölçülemeyen: ≤ 10 mm ve direk ölçüme uygun olmayan lezyonlar

Ölçülebilir lezyonlarda en fazla 2 hedef lezyon seçilebilir. Mevcut diğer lezyonlar hedef dışı lezyonlar olarak değerlendirilir. Diffuz tip HSK, sınırları belirsiz olduğu ve tekrar ölçüme uygun olmadığı için hedef olmayan lezyon olarak kabul edilmelidir.

mRECIST kriterlerine göre hedef lezyonların kriterleri:

- Ölçülebilir lezyon olması
- Takiplerde iyi tanımlaması ve tekrar optimal ölçümlere uygun olması
- Lezyonun kontrastlı MRG veya BT görüntülerde arteriyel fazda tümöral boyanması

mRECIST kriterlerine göre lezyonların ölçümleri arteriyel fazda sadece kontrast tutan kısımlarından yapılır ve kontrast tutan en uzun çapın alınması gerekir. Tedavi sonrası tümöral boyanma gösteren alanın en uzun çapının ölçülmesi, tedavi öncesi yapılan ölçümle aynı düzlemde olması zorunlu değildir.

mRECIST kriterlerine göre hedef lezyonların tedaviye cevap kriterleri: (Tablo 5)

- Tam yanıt: Tüm hedef lezyonların yok olması
- Parsiyel Yanıt: Tedavi öncesi hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az % 30 azalma olması
- Progresif Hastalık:
- Hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az % 20 artış olması (takip esnasındaki en küçük çap alınacak)
- Toplam çap en az 5 mm net artış göstermeli
- Bir ya da birden fazla yeni lezyonun oluşması

Stabil Hastalık: Parsiyel yanıt kadar küçülmemiş, progresif hastalık kadar büyümemiş (< % 30 az küçülme, < % 20 az büyüme).

Tablo 5. Hedef lezyon için RECIST ve mRECIST

Hedef lezyon	Modalite	Modalite
Cevap	RECIST	mRECIST
TY	lezyon yok	kontrast yok
PY	boyutda en az %30 ↓	kontrastlanmada en az %30 ↓
SH	PY veya PH olmayan	PY veya PH olmayan
PH	en küçük çapta en az %20 ↑	en küçük kontrastlanma çapında en az %20 ↑

mRECIST kriterlerine göre hedef dışı lezyonların tedaviye cevap kriterleri:(Tablo 6)

- Tam yanıt: Hedef dışı lezyonların hepsinin kaybolması
- Kısmi yanıt / Stabil hastalık: Bir ya da daha fazla hedef dışı lezyonun bulunması

Progresif Hastalık:

- Şüphesiz şekilde varolan hedef dışı lezyonlarda büyüme (hacimlerinde % 75 artış)
- Bir ya da daha fazla yeni lezyon çıkması

Tablo 6. Hedef dışı lezyon için RECIST ve mRECIST

Hedef dışı lezyon	Modalite	Modalite
Cevap	RECIST	mRECIST
TY	lezyon yok	kontrast yok
KY/SH	1-2 lezyon (boyutsal)	1-2 lezyon (kontrast)
PH	Yeni lezyon/boyutsal ↑	Yeni lezyon/kontrast ↑

Yeni tespit edilen lezyonlar progresyon olarak kabul edilir. Bu lezyonların HSK olarak tanımlanması için çaplarının en az 1 cm olması ve CT/MRG dinamik görüntülerde HSK için tipik vasküler boyanma patterni göstermesi gerekmektedir. Tanımlanan özelliklere uymayan diğer yeni lezyonlar takip edilir ve boyutlarında progresyon mevcut ise HSK nodülü olarak kabul edilir. (Tablo 7)

Tablo 7. mRECIST önerileri

mRECIST önerileri	
Plevral efüzyon / Assit	sito-patolojik inceleme şart, (+) ise PD
Portal LAM	kısa çapı ≥ 2 cm malign olarak kabul edilir
PVT	ölçülemez kabul edilir / non-target lezyon olarak kabul edilir
Yeni lezyon	uzun çapı ≥ 2 cm ve tipik kontrast paterni HSK ise HSK olarak kabul edilir Kontroller arası ≥ 1 cm artış varsa HSK olarak kabul edilir

mRECIST kriterlerine göre hedef ve hedef dışı lezyonların, yeni lezyonların birlikte değerlendirilmesi ile genel yanıt belirleniyor.¹⁹⁰

Tablo 8. mRECIST ile genel yanıtının belirlenmesi

	Hedef Dışı Lezyonlar	Yeni Lezyonlar	Genel Yanıt
TY	TY	Hayır	TY
TY	KY/SH	Hayır	PY
PY	PH yok	Hayır	PY
SH	PH yok	Hayır	SH
PH	Her hangi bir yanıt	Evet ya da hayır	PH
Herhangi bir yanıt	PH	Evet ya da hayır	PH
Herhangi bir yanıt	Her hangi bir yanıt	Evet	PH

Kısaltmalar: TY = tam yanıt, PY=parsiyel yanıt, PH = progresif hastalık, KY = kısmi yanıt, SH = stabil hastalık

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Mart 2013-Ekim 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde Doksörubisin yüklenen 40 ve 75µm'luk mikrosferler (Embozene TANDEM Microspheres; CeloNova BioSciences, Inc, San Antonio, Texas) ile TAKE uygulanan 20 hasta dahil edildi.

Hasta seçimi;

Bu çalışma, hastaların kaydedilmiş verileri kullanılarak retrospektif yöntemle gerçekleştirildi. Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı veri tabanı ile hastaların hastane dosyaları üzerinden alınan bilgiler dışında, hasta ya da hasta yakınlarına telefon ile ulaşılarak sağkalım bilgileri elde edildi. Bütün hastaların tedavi öncesi yaşları, cinsiyetleri, etiyolojik faktörleri, semptomları, kan değerleri kayıt edildi. Radyolojik incelemeler (US, Dinamik MR ve/veya üç fazlı BT) ışığında kitlenin boyutu, sayısı, lokalizasyonu, portal ven invazyon durumu, asit varlığı değerlendirildi. Portal invazyon şüphesi olan olgulara ek olarak RDUS incelemesi yapıldı. Bu bilgilere göre hastaların KC fonksiyon ve rezervleri Child-Pugh sınıflamasına göre gruplandırıldı.

Hastalar belirlenirken aşağıdaki kriterler kullanıldı;

1. Radyolojik olarak dinamik görüntüleme yöntemlerinden biri kullanılarak HCC tanısı alan, histopatolojik olarak HCC olduğu ispatlanan ve herhangi bir nedenle cerrahi rezeksiyon veya lokal ablatif tedaviye uygun olmayan primer karaciğer kanseri bulunan hastalar
2. BCLC evre B olan ve herhangi bir nedenle cerrahi rezeksiyon veya lokal ablatif tedavi uygulanamayan BCLC evre A hastalar
3. 40 ve/veya 75 µm'luk mikrosferlerle TAKE işlemi yapılan hastalar

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

1. Daha önce palyatif bir tedavi alma öyküsü olan hastalar (TAKE, TARE, veya sorafenib)
2. TAKE ile birlikte kombine tedavi planlanan hastalar
3. Belirlenen protokole uygun tedavisi yapılan ancak takipleri olmayan veya işlem sonrası erken dönemde exitus olan hastalar

Tedavi planlanması;

HCC tanısı alan hastalar, girişimsel radyolog, hepatolog, onkolog, hepatobiliyer cerrahlardan oluşan karaciğer tümör konseyinde tartışıldı. BCLC evre B grubundaki hastalar ile BCLC evre A grubunda olup çeşitli nedenlerden dolayı (komorbid hastalıkları bulunan, genel anesteziye uygun olmayan) opere olamayan ve lokal ablatif tedavilere uygun olmayan hastalar için konsey kararı alınarak tedavileri planlandı.

Tedavi yöntemi;

Hastalarımıza benzer teknik ve protokoller ile doksorubisin yüklenen mikrosferlerle TAKE işlemi uygulanmıştır. Buna göre en az 8 saat açlık sonrası kliniğimize gelen tüm hastalara işlem öncesi premedikasyon için damar yolu açıldı. İşlem öncesi ve sonrası hidrasyon sağlandı. Oluşabilecek komplikasyonlara karşı antiemetik, steroid ve antibiyotik profilaksisi yapıldı.

Anjiyografi ve embolizasyon işlemi AdvantX LCA+DLX® (GE Medical Systems, USA) marka DSA cihazı ile yapıldı. Lokal saha temizliği ve anestezi işleminden sonra Seldinger tekniğiyle, bir kontrendikasyon olmadıkça sağ ana femoral arterden giriş yapıldı. Femoral artere 5 veya 6 F introduser yerleştirildikten sonra 4 veya 5F Pigtail kateter (Medi-tech, Boston Scientific Corporation, USA) ile abdominal aortografi ve daha sonra Cobra veya Simmons (Glidecatheter, Terumo Europe, Leuven, Belgium) kateterler ile selektif arteryografi işlemleri yapıldı. Öncelikle SMA kateterize edilerek olası vasküler varyasyonlar ve geç dönem görüntüleri alınarak portal ven değerlendirildi. Çölyak arter kateterize edilerek hepatic vasküler yapılar görüntülendi. Diagnostik anjiyografi sonrası koaksiyel yöntemle 5-6F diagnostik kateter içerisinden 2,7F veya 2,4F hidrofilik mikrokateter ve 0,014"- 0,016" kılavuz tel seti (Progreat

microcatheter system; Terumo, Tokyo, Japan) kullanılarak süperselektif arteryografi yapıldı. Tümörün beslendiği vasküler yapılar ve tümörün vaskülarizasyonu ve besleyen damarların durumu, varsa arteriovenöz şantlar açısından kateterize edilen dalın ekstrahepatik bağlantısı değerlendirildi. Embolizasyon için katetere uygun pozisyon verildikten sonra ilaç hazırlandı. Embolizasyon için, doksorubisin yüklü mikrosferler (Embozene TANDEM) kullanıldı. Bir mikrosfer flakonuna (2 ml) 50 mg doksorubisin yüklenebilmektedir. Hastalara kullanılan doksorubisin dozu tek seansta 50 ila 100 mg olup, kullanılan mikrosfer boyutları 40 µm ve 75 µm idi. Tümör boyutu ve sayısına göre doksorubisin miktarı belirlendi. Maksimum 150 mg doksorubisin içerecek şekilde mikrosfer flakonları hazırlandı. Doksorubisin yüklü mikrosferleri kullanılabilir hale getirmek için sırasıyla şu standart işlemler uygulandı. 5 ml steril su, 50 mg doksorubisin bulunan flakona enjekte edilerek homojen bir karışım elde edilene kadar yaklaşık 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra doksorubisin karışımı bir enjektöre çekilerek, mikrosferlerin bulunduğu flakona ilave edildi. İlk 20 dakika boyunca 5 dakikada bir, daha sonra belirli sıklıklarla karıştırıldı. İlaç yükleme süresi 40 ve 75 µm'lik mikrosferler için 60 dakikaydı. Doksorubisin yüklü mikrosferlerin bulunduğu flakon dik bir şekilde 5-10 dakika bekletilerek mikrosferlerin sıvı çözeltisinin ayrışması beklenildi. Sıvı çözeltisi ayrı enjektörle aspire edildikten sonra kalan ilaç yüklü mikrosferler volümü 1/5 oranında eşit miktardaki % 50 serum fizyolojik ile % 50 suda eriyen 300 mg I/ml 'lik noniyonik iyotlu kontrast madde ile karıştırıldı ve enjeksiyona hazır hale getirildi. Flakon ile mikrokater arasına üç yollu musluk bağlanarak, üç yollu musluğun diğer ucunda 1ml'lik luer-lock'lu enjektör bağlandıktan sonra embolizasyon işlemi 1 ml'lik enjektörle yapıldı. Embolizasyon işlemine tümörde ve tümörü besleyen arterde total staz oluşuncaya kadar ve tümörün boyutuna göre en az 20-30 dakika boyunca devam edildi. Reflü görüldüğünde işlem sonlandırıldı. İşlem sırasında ağrısı veya bulantısı olan hastalara ek doz medikasyon uygulandı. Giriş yerleri vasküler kapama cihazları kullanılarak (Angio-Seal STS Plus ,St. Jude Medical/Daig, Minnetonka, MN, USA) kapatıldı.

Embolizasyon işlemi sonrasında hastaların KC enzim ve böbrek fonksiyon takibi yapıldı, post medikasyonu (bol hidrasyon, analjezik kullanımı, antibiyotik terapinin devamı) planlanarak servise yatırılı sağlandı.

TAKE sonrası ilk 3 gün içerisinde yapılan kontrol dinamik MR incelemeleri değerlendirildi. Daha sonraki görüntüleme tarihleri ve klinik kontrolleri planlanarak, problemi olmayan hastalar taburcu edildi.

Tedaviye yanıtın ve işlem başarısının değerlendirilmesi;

Embolizasyon işleminden sonra, tedavinin etkinliği ilk üç gün içerisinde, sonrasında ise birinci ve üçüncü ay dinamik MR veya BT tetkikleri ile mRECIST kriterlerine göre değerlendirildi. Tüm MRI çalışmaları 1.5 T magnetizasyon gücüne sahip cihaz (Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) ile gerçekleştirilmiştir. İç ve dış faz görüntüleri içeren dual-echo sekansı, T2A seriler ve kontrastsız T1A seriler elde edildi. Rutin sekansları takiben Dinamik subtraksiyonlu MRG tekniği kullanılarak 22 gauge intraket aracılığı ile manuel olarak kg başına 0.1 mmol IV Gd-DTPA bolus enjeksiyonundan sonra ardışık olarak faz tarama yapıldı. Arteriyel faz (20-35 sn), portal venöz faz (60- 90 sn), hepatik venöz faz (120-150 sn) ve 5-15. dk görüntüleri alındı. Subtraksiyon görüntüleme gibi postproses işlemler ve elde edilen görüntülerin değerlendirilmesi iş istasyonunda (GE Advantage 8000 AW 4.6 GE Workstation) gerçekleştirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dinamik MR incelemelerinde hedef ve hedef dışı lezyonlarındaki değişiklik mRECIST kriterlerine göre değerlendirildi. TAKE yapılan 19 hastanın dinamik MR incelemesi mevcuttu. Bir hasta MR tetkiki yaptırmayı kabul etmediğinden trifazik dinamik BT tetkiki yapıldı. Hedef lezyonların seçiminde sadece boyut kriterleri değil takiplerde tanımlaması ve ölçümleri en iyi yapılan optimal lezyonlar seçildi. Mevcut diğer lezyonlar hedef olmayan lezyonlar olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt, hedef lezyonlar için tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH), hedef olmayan lezyonlar için ise tam yanıt (TY), kısmi yanıt veya stabil hastalık (KY/SH) ve progresif hastalık (PH) şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 5 ve 6). mRECIST kriterlerine göre lezyonların ölçümleri arteriyel fazda sadece kontrast tutan kısımlarından yapıldı ve kontrast tutan en uzun çap alındı. Hedef lezyonların kontrollerde avasküler olması tam yanıt (TY), bazaldaki hedef lezyonların kontrast tutan çaplarının toplamında en az % 30 azalma olması parsiyel yanıt (PR) olarak değerlendirildi. Bazaldaki hedef lezyonların kontrast tutan çaplarının toplamında en az % 20 artış olması (referans olarak takip esnasında en küçük çap alınmıştır) progresif hastalık; parsiyel yanıt kadar küçülmemiş, progresif hastalık kadar

büyümemiş ($< \% 30$ az küçülme, $< \% 20$ az büyüme) lezyonlar ise stabil hastalık olarak değerlendirildi. Hedef olmayan lezyonların yok olması tam yanıt (TY), bir ya da daha fazla hedef olmayan lezyonun bulunması veya boyutlarında anlamlı değişiklik saptanmaması kısmi yanıt/stabil hastalık (KY/SH), var olan hedef olmayan lezyonlarda büyüme (hacimlerinde $\% 75$ artış) progresif hastalık (PH) olarak değerlendirildi. Takiplerde yeni tespit edilen HSK ile uyumlu lezyonların görülmesi durumunda ise progresyon olarak kabul edildi. Tipik HSK paterni göstermeyen 1 cm'den büyük yeni lezyon saptanırsa değerlendirmeye alınmadı. Ancak bu lezyonlar takiplerde boyut olarak progresyon gösterirse HSK nodülü olarak kabul edildi ve progresif hastalık olarak not edildi. Hedef ve hedef olmayan lezyonlarının tedaviye yanıtları kombine olarak değerlendirilerek genel yanıt belirlendi (Tablo 8).

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın 16'sı (% 80) erkek, 4'ü (% 20) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 70 (min: 46, max: 87) idi. Çalışma süresinde 1 hastaya KC transplantasyonu yapıldı.

Hastalar yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, tümör lokalizasyonu, boyut ve sayısı, etken, tedaviye yanıtı, AFP, ALT, AST, ALP ve CRP değerleri, Child-Pugh sınıflaması, BCLC Evreleme Sistemlerine göre gruplandırılmış sonuçları Tablo 8'de verilmiştir. 11'inde (% 55,0) sirozun etyolojik nedeni HBV, 5'inde HCV (% 25,0), 2'sinde (% 10,0) kriptojenik, 2'sinde (% 10,0) ise HBV ve HCV olarak saptandı. Hastaların 18'i (% 90,0) Child-Pugh evrelemesine göre evre A, 2 (% 10,0) hasta ise evre B idi. Karaciğerin loblarına göre hedef lezyonların dağılımı; sağ lobda 12 (% 60,0) hastada, 8 (% 40,0) hastada ise bilobler dağılım şeklindeydi. 12 hastada komorbid hastalıkları yokken, 4 hastada diyabet, 3 hastada aterosklerotik hastalık, 1 hastada ise obezite vardı.

Tablo 9. Hastaların özelliklerine göre gruplandırılması

N		Sayı	N		Sayı
	Total hasta sayısı	20	8.	Portal hipertansiyon	
	Erkek	16		Evet	3
	Bayan	4		Hayır	17
	Etken		9.	Komorbidite	
	HBV	11		Yok	12
	HCV	5		Diabetes Melitus	4
	HBV+HCV	2		Aterosklerotik hastalık	3
	Kriptojenik	2		Obezite	1
	BCLC Evreleme Sistemi		10.	Hedef Lezyon lokalizasyonu	
	A	3		Unilober	12
	B	17		Bilober	8
	Child- Pugh Sınıflaması		11.	Lezyon sayısı	
	A	18		Tek	8
	B	2		Multipl	11
	C	0		İnfiltratif	1
	Takip modalite		12.	Hedef Lezyon boyutu	
	MRG	19		<5 cm	6
	BT	1		5-7 cm	7
	Mikroküre boyutu			>7 cm	6
	40 µ	14	13.	AFP (ng/ml)	
	40 ve 75 µ	6		<400	15
				>400	5

Tekli hedef lezyonu olan hasta sayısı 13 (% 65,0) iken, ikili hedef lezyonu olan hasta sayısı 6 (% 30) idi, 1(% 5,0) hastada infiltratif tip HSK vardı.

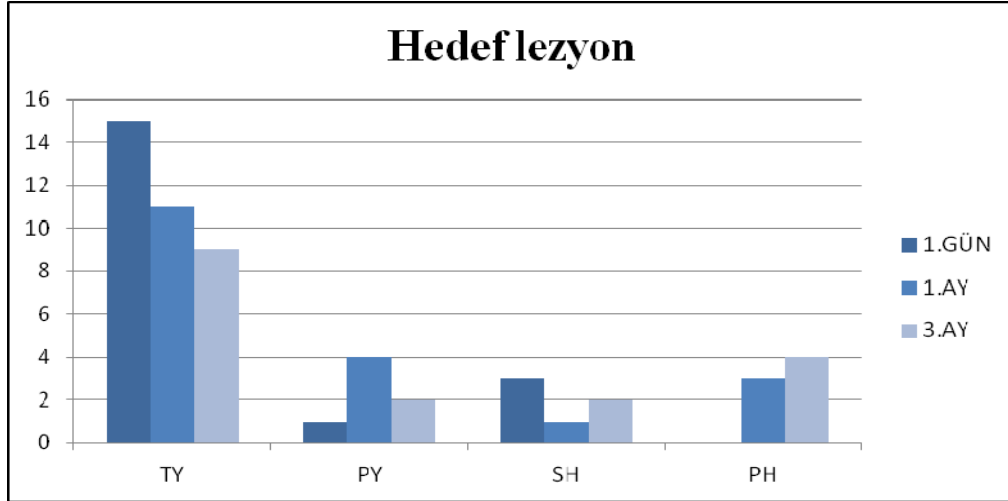
Hastaların lezyon büyüklükleri (hedef ve hedef dışı lezyonlar için) 5.0 mm ile 110 mm arasında değişmekteydi. Yirmi hastadan birinde infiltratif tip HSK mevcut olup, 19 hastada hedef lezyonlar için ortalama lezyon büyüklüğü 50.65 mm olarak bulundu. 11 hastada hedef dışı lezyonlar bulundu, 9 hastada ise hedef dışı lezyon saptanmadı (Tablo10). Hedef dışı lezyon sayısı 1 ile 7 arasında değişmekteydi. Tedavi olunan total lezyon sayısı 55 idi. Hastaların takip süreleri 109 gün ile 512 gün arasında değişmekte ve ortalama takip süresi 254 gün idi.

Tablo 10. Hastaların lezyon özelliklerine göre sayı ve yüzde dağılımları

	N	%
Hedef Lezyon Sayısı		
∞ *	1	5,0
1	13	65,0
2	6	30,0
Hedef Lezyon Boyutu (cm)		
<5	6	31,6
5-7	7	36,8
>7	6	31,6
Hedef Dışı Lezyon Varlığı		
Yok	9	45,0
Var	11	55,0

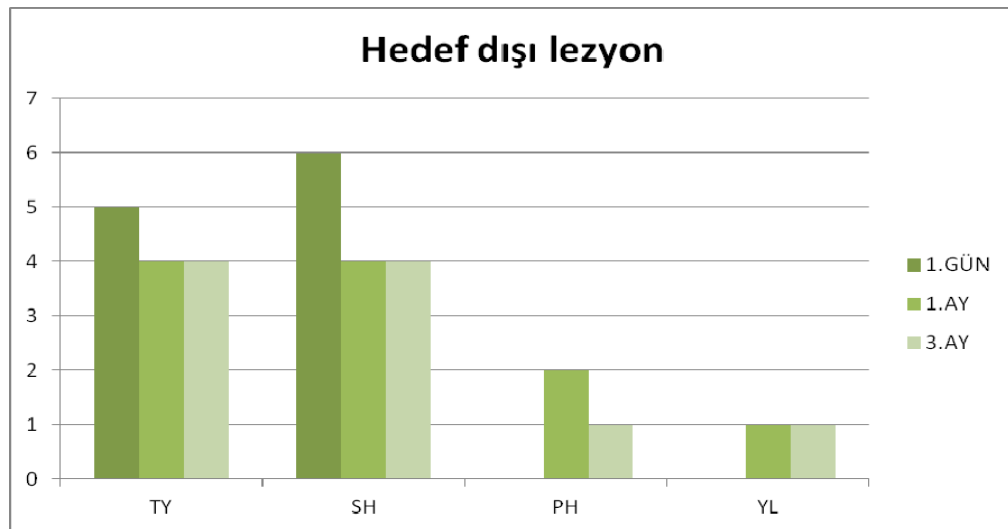
*infiltrative tip HSK

Yirmi hastanın TAKE sonrası 1 gün, 1 ay ve 3 ay kontrollerinde lezyonların mRECIST kriterlerine göre değerlendirilmesi yapılmıştır. Bir hastada infiltratif HSK olduğu için KC sağ ve sol lobunu kaplayan, belirsiz sınırlı lezyon mRECIST kriterlerine göre hedef dışı lezyon (HDL) olarak kabul edildi. Birinci gün ve birinci ayda yapılan kontrollerde HL için TY üçüncü aya göre yüksek olup üçüncü ayın sonunda TY olan 9 hasta, PY olan 2 hasta, SH olan 2 hasta mevcuttu. Üçüncü ayda yapılan kontrolde tedaviye rağmen 4 hastada progresyon gözlemlendi (Şekil 8).



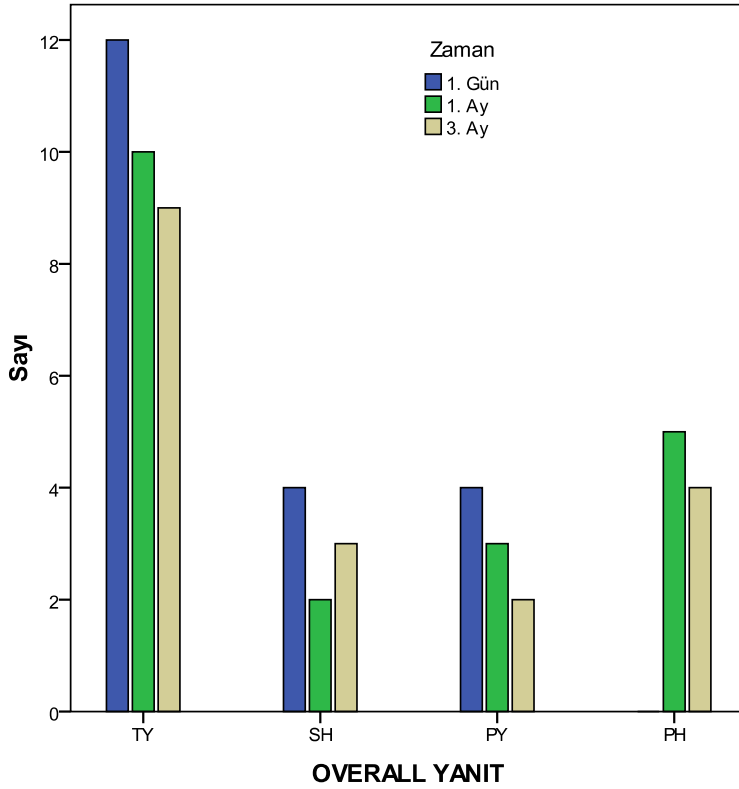
Şekil 8. Hedef lezyon yanıtının 1.gün -1.ay – 3.ay zaman dilimlerine göre dağılımı

Çalışmamızda bir hastada infiltratif HSK olarak değerlendirilen bilobar uzanımı bulunan ve mRECIST kriterlerine göre HDL olarak kabul edilen lezyonun 1. gün ve 1 ay kontrollerinde boyut ve kontrastlama alanlarında anlamlı fark saptanmadı, bu hastanın tedavisi sorafenib ile devam edildi. HDL için TY ve SH bulguları 1.gün ve 1.ay kontrollerinde üçüncü aya göre yüksek olup, 1.ay kontrollerinde 2 hastada HDL’da progresyon ,1 hastada ise yeni lezyon oluşumu gözlemlendi, 3.ay kontrollerinde ise 1 hastada progresyon ve 1 hastada yeni lezyon gelişti (Şekil 9).



Şekil 9. Hedef dışı lezyonu olan 11 hastanın yanıtının 1.gün -1.ay – 3.ay zaman dilimlerine göre dağılımı

HL ve HDL birlikte değerdendirilken genel yanıt (GY) bulguları alındı (Şekil 10).



Şekil 10. Zamana göre overall yanıt (GY) dağılımı

Hedef dışı lezyonu olan hastaların GY 1.gün yanıtında TY oranı hedef dışı lezyonu olmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. GY 1.ay bulgularında HDL olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük TY ve daha yüksek PH bulguları alınmıştır. GY 3 ay bulgularında HDL bulunan hastaların daha düşük TY ve daha yüksek SH bulguları gözlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Hedef dışı lezyon olup olmamasına göre genel yanıt dağılımı

	Hedef dışı lezyon	
	Yok	Var
	(%)	(%)
Genel Yanıt 1. Gün		
TY	8(88,9)	4(36,4)
SH	1(11,1)	3(27,3)
PY	0(0,0)	4(36,4)
Genel Yanıt 1. Ay		
TY	7(77,8)	3(27,3)
SH	0(0,0)	2(18,2)
PY	1(11,1)	2(18,2)
PH	1(11,1)	4(36,4)
Genel Yanıt 3. Ay		
TY	6(66,7)	3(33,3)
SH	0(0,0)	3(33,3)
PY	1(11,1)	1(11,1)
PH	2(22,2)	2(22,2)

HL boyutu ile genel yanıtı karşılaştırdığımızda, GY 1.gün ve 1. ve 3. ayda lezyon boyutunun < 5cm'nin altında olması GY sonucu etkilediği gözlenmiştir. HL boyutu <5 cm küçük olan hastaların GY 1.gün , 1.ay ve 3.ay yanıtında TY bulguları daha yüksek gözlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Hedef lezyon boyutuna göre genel yanıt dağılımı

	Hedef Lezyon Boyutu		
	<5cm	5-7cm	>7cm
Genel Yanıt 1. Gün			
TY	6(100,0)	3(42,9)	3(50,0)
SH	0(0,0)	0(0,0)	3(50,0)
PY	0(0,0)	4(57,1)	0(0,0)
Genel Yanıt 1. Ay			
TY	6(100,0)	2(28,6)	2(33,3)
SH	0(0,0)	0(0,0)	1(16,7)
PY	0(0,0)	3(42,9)	0(0,0)
PH	0(0,0)	2(28,6)	3(50,0)
Genel Yanıt 3. Ay			
TY	6(100,0)	1(14,3)	2(50,0)
SH	0(0,0)	1(14,3)	1(25,0)
PY	0(0,0)	2(28,6)	0(0,0)
PH	0(0,0)	3(42,9)	1(25,0)

1.gün takiplerinde HL için TY gösteren 15 hastadan 12 hastanın GY bulguları TY olarak değerlendirilmiştir, bu hastaların hedef lezyonlarında TY alınmıştır, HDL ya yokdu ya da TY göstermiştir. Üç hastada ise hedef lezyonlarda TY bulgularına

rağmen HDL boyutlarında anlamlı değişiklik saptanmadığı için PY olarak değerlendirilmiştir. Genel yanıt SH olarak değerlendirilen 3 hastanın hedef lezyonu SH olarak değerlendirildi, genel yanıt PY olarak değerlendirilen 1 hastanın hedef lezyonunda PY alınmıştır, bu hastaların HDL'ı ya yokdu ya da PH göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. HL ve HDL 1.gün takip sonucu ile GY 1.gün dağılımlarının karşılaştırma sonucu

	Toplam	GENEL YANIT 1.GÜN		
		TY	SH	PY
	n	n	n	n
HL 1. GÜN TAKİP				
TY	15	12	0	3
SH	3	0	3	0
PY	1	0	0	1
HDL 1. GÜN				
TY	5	4	0	1
SH	6	0	3	3

1.ay kontrollerinde GY progresif hastalık (PH) olarak değerlendirilen 5 hastanın 3'ünde HL'ı progresif hastalık olarak değerlendirildi, diğer 2 hastada ise HL'da progresif hastalık yokken HDL boyutlarında artış ve yeni lezyon oluştu. HL için TY olarak değerlendirilen 11 hastanın 10 hastada HDL ya yokdu ya da TY gösterdiği için GY bulguları da TY olarak değerlendirildi, ancak 1 hastada hedef dışı lezyon SH olarak değerlendirildiği için GY bulguları PY olarak değerlendirildi. (Tablo 14).

Tablo 14. HL ve HDL 1.ay takip sonucu ile GY 1.ay dağılımlarının karşılaştırma sonucu

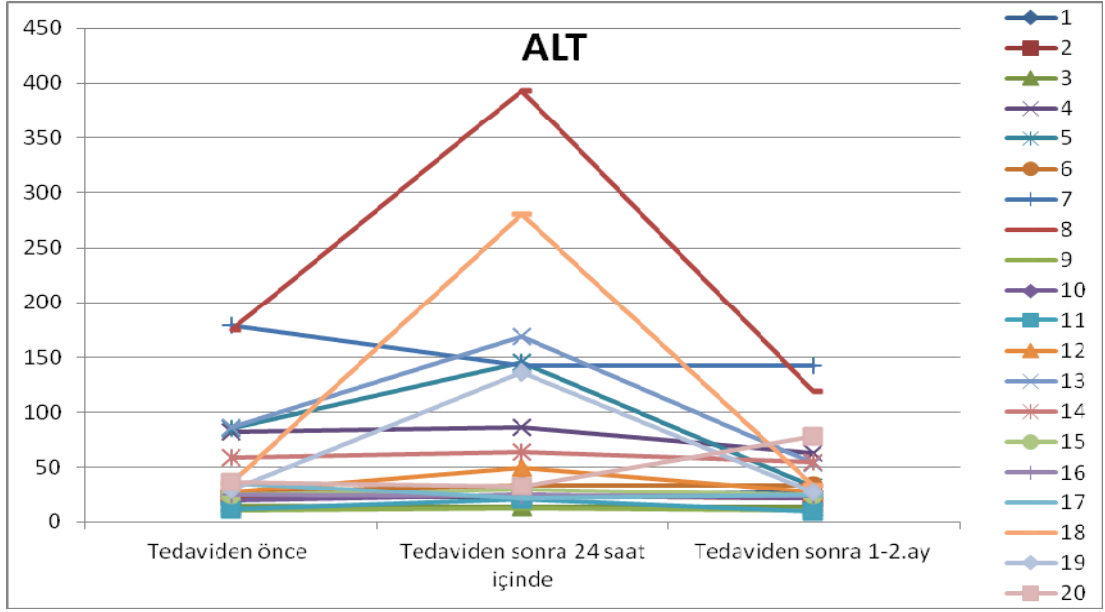
	Toplam	GENEL YANIT 1.AY			
		TY	SH	PY	PH
	n	n	n	n	n
HL 1. AY TAKİP					
TY	11	10	0	1	0
SH	1	0	1	0	0
PY	4	0	0	2	2
PH	3	0	0	0	3
HDL 1. AY					
TY	4	3	0	0	1
SH	4	0	2	2	0
PH	2	0	0	0	2
YL	1	0	0	0	1

Üçüncü ay kontrolünde GY değerlendirilmesinde TY HDL'dan etkilenmemiştir. GY bulguları TY olarak değerlendirilen 9 hastanın HL'da TY alınmıştır, HDL'ı ya yokdu ya da progresyon göstermedi. GY bulguları PH olarak değerlendirilen ve HL'ı da progresyon gösteren 4 hastanın, ikisinde HDL'da progresyon ve yeni lezyon oluşumu saptandı. (Tablo 15).

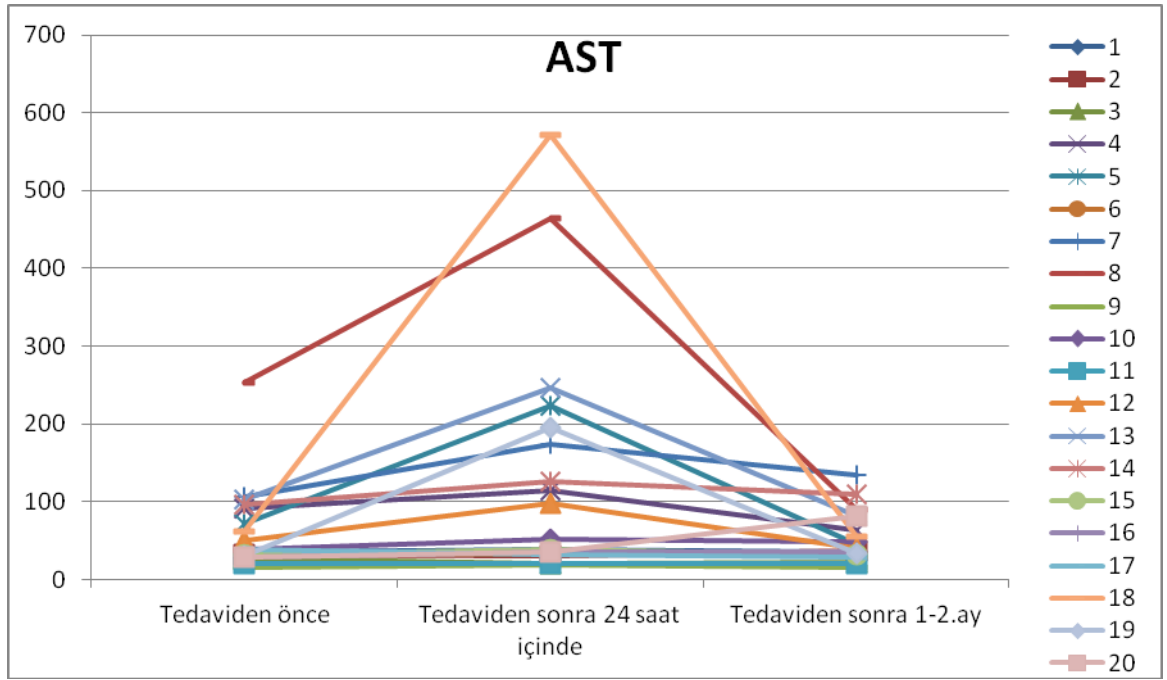
Tablo 15. HL ve HDL 3.ay takip sonucu ile GY 3.ay dağılımlarının karşılaştırma sonucu

	Toplam	GY 3.AY			
		TY	SH	PY	PH
	n	n	n	n	n
HL 3. AY TAKİP					
TY	9	9	0	0	0
SH	2	0	2	0	0
PY	2	0	0	2	0
PH	4	0	0	0	4
HDL 3. AY					
TY	4	3	0	0	1
SH	4	0	3	1	0
PH	1	0	0	0	1
YL	1	0	0	0	1

Hastalarımızda, işlem sonrasında, KC absesi, kolesistit, KC enfarktı, hemoperitonium gibi major komplikasyonlar izlenmemiş olup, postembolizasyon sendromuna bağlı ateş, ağrı, bulantı, kusma gibi minör komplikasyonlar tüm hastalarda izlenmişti. İşlem öncesinde, tüm hastalarımızda bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altında olup, işlem sonrasında hastalarda bilirubin düzeylerinde minimal yükselme izlendi. Karaciğer hücre yıkımını gösteren ALT'nin normalin 2 katının üstüne, AST'nin ise 3 katın üstüne çıkması klinik önem taşımaktadır. Çalışmamızda tedavi sonrası 24 saat içinde AST ve ALT değerlerindeki artış anlamlı olmakla birlikte hastaların çoğunda kritik değerlere ulaşmamıştır ve 1-2.ay içinde belirgin düşüş saptanmıştır (Şekil 11 ve 12).



Şekil 11. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ALT düzeyleri



Şekil 12. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların AST düzeyleri

Bilirubin değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak gözükse de normal değerlerin altında kalmıştır (Tablo 16 ve Şekil 13).

AFP ve ALP değerlerinde tedavi öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak bir anlam yoktu. Median AFP değerlerinin tedavi öncesinde de HCC için kritik olan 400 mg/mL değerinin altında olması buna etken olduğu düşünülmüştür (Tablo 8).

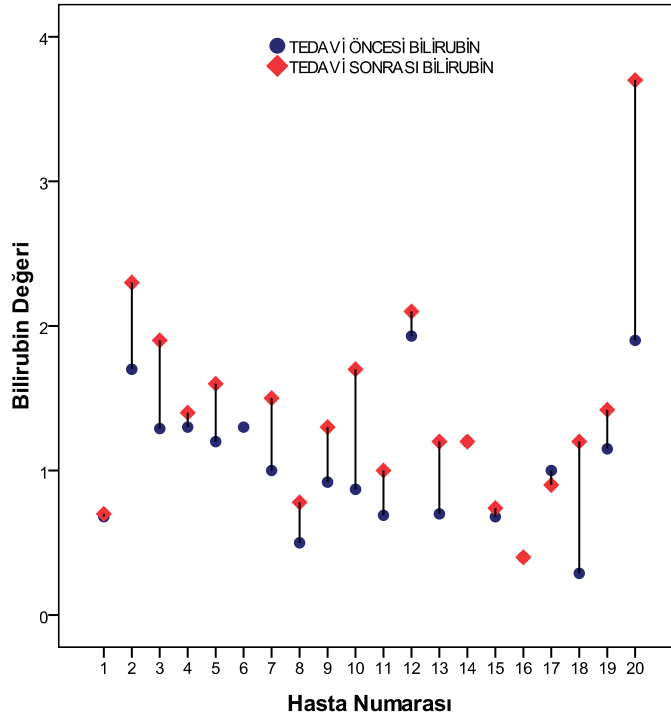
Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	P
Bilirubin	1 (0,3-1,9)	1,3 (0,4-3,7)	0,001
ALT	29 (10-179)	33 (12-393)	0,016
AST	37(16-253)	45 (19-572)	0,001
ALP	75 (34-240)	91 (41-325)	0,101
CRP	0,4 (0,2-6,7)	1,3 (0,2-12,6)	0,023
AFP	25,1 (2,5-6388,0)	14,8 (3,3-6880,8)	0,246

p:Wilcoxon testi

ALT-alanin aminotransferaz, AST-aspartat aminotransferaz, ALP-alkalen fosfataz,

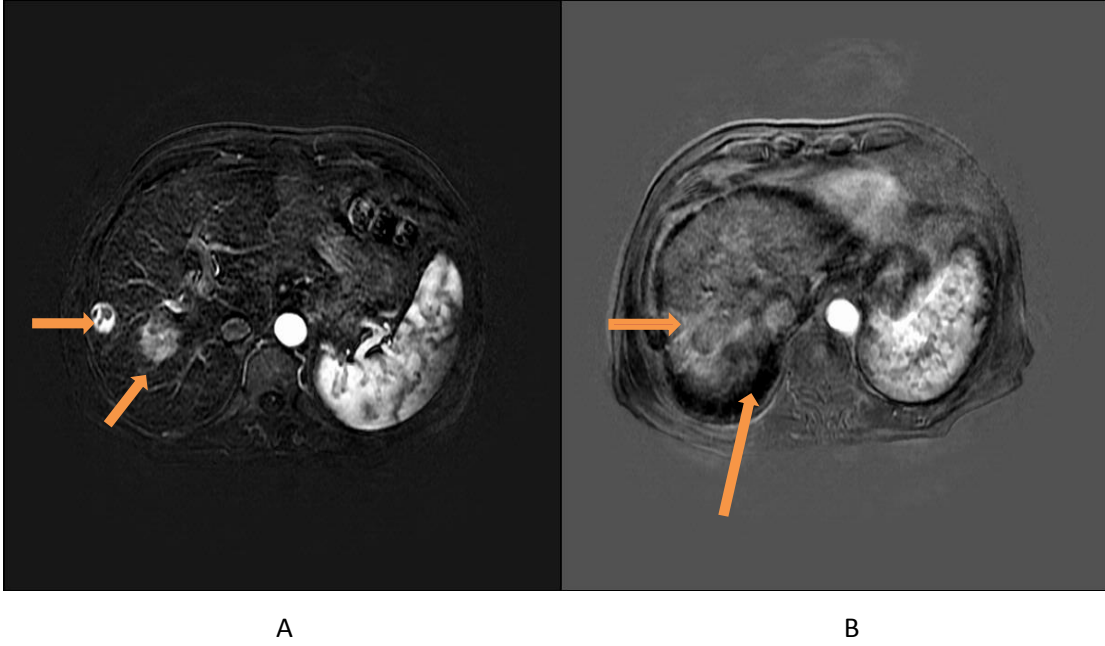
CRP- c reaktif protein, AFP-alfa fetoprotein



Şekil 13. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların bilirubin düzeyleri

OLGULAR

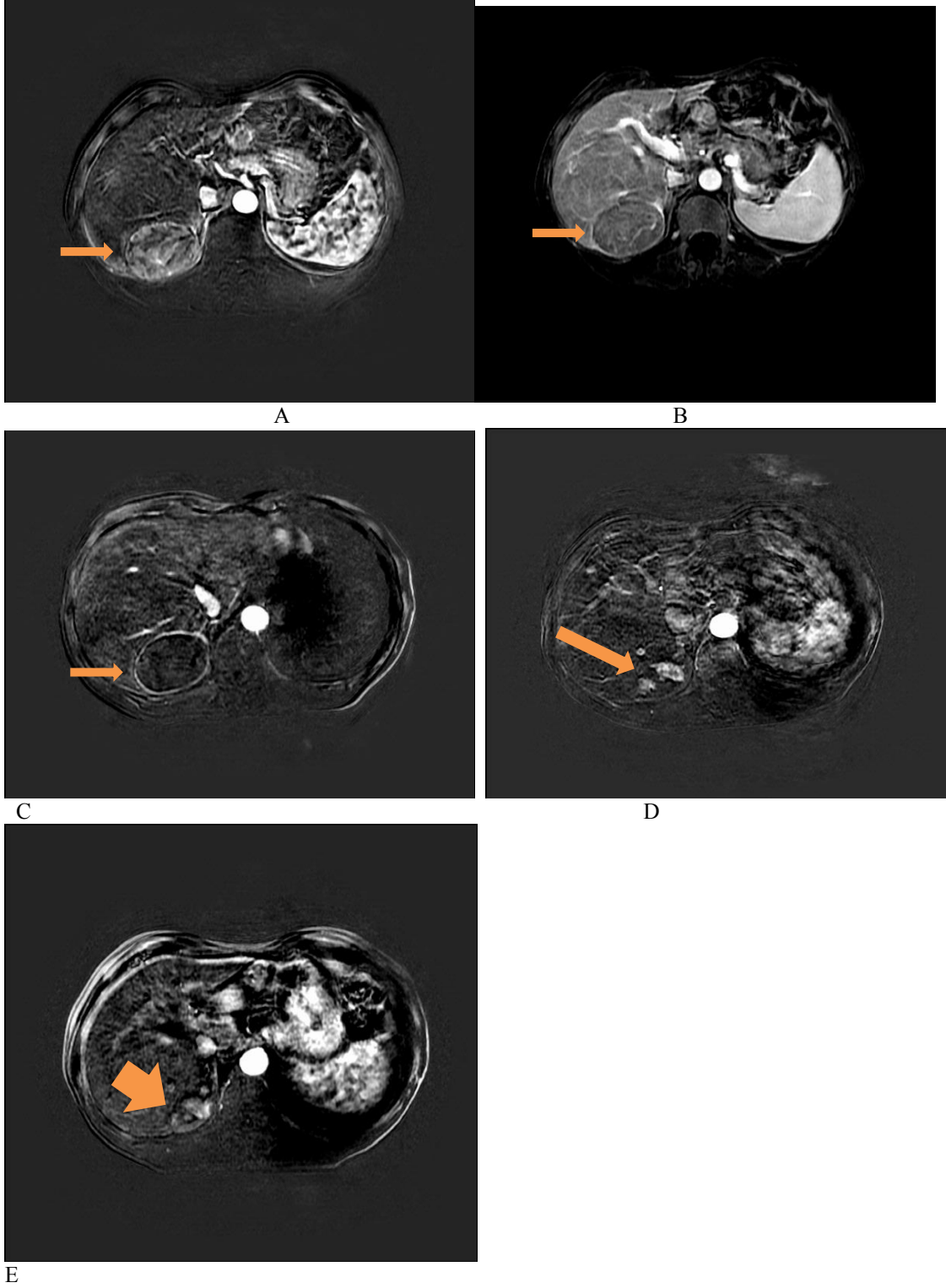
OLGU 1:



Şekil 14. 79 yaşında erkek, BCLC Evre B.

- A. T1 ağırlıklı kontrastlı MR tetkikinde arteryel fazda kontrastlanan HSK ile uyumlu kitleler.
B. Küçük boyutlu (40µm) mikrosferlerle TAKE sonrası 3.ay kontrolünde total avasküler lezyonlar, mRECIST kriterlerine göre TY.

OLGU 2:



Şekil 15. 46 yaşında erkek, BCLC Evre B.

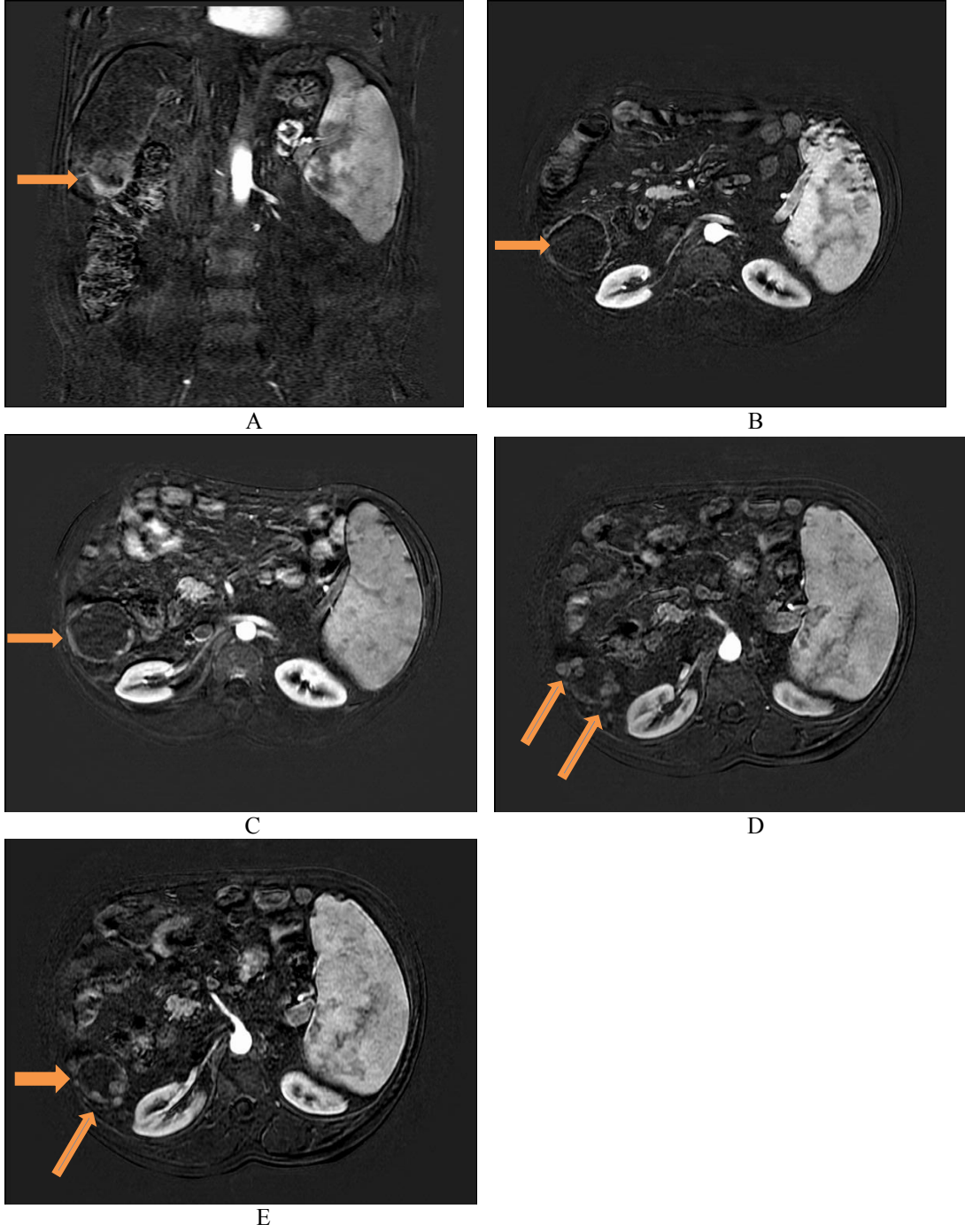
A ve B. T1 ağırlıklı kontrastlı MR tetkikinde segment 7 yerleşimli arteryel fazda diffuz kontrastlanan , venöz fazda ise washout ve kapsül kontrastlanması gösteren HSK ile uyumlu kitle.

C. Küçük boyutlu(40µm) mikrosferlerle TAKE sonrası 1.gün kontrolünde enflamasyona sekonder rim tarzında periferik kontrastlanma gösteren total avasküler lezyon, mRECIST kriterlerine göre TY.

D. TAKE sonrası 1.ay kontrolünde kitle duvarında nodüler kontrastlanan alanlar,mRECIST kriterlerine göre PY.

E. TAKE sonrası 3.ay kontrolünde 1.ay kontrol bulguları ile aynı (PY).

OLGU 3:



Şekil 16. 52 yaşında erkek, BCLC Evre B.

A. T1 ağırlıklı kontrastlı MR tetkikinde segment 6 yerleşimli HSK ile uyumlu kitle.

B. TAKE sonrası 1.gün kontrolünde enflamasyona sekonder rim tarzında periferel kontrastlanma gösteren total avasküler lezyon, mRECIST göre TY.

C. TAKE sonrası 1.ay kontrolünde lezyonda periferel, küçük, noduler kontrastlanan alanlar. mRECIST göre PY.

D ve E. TAKE sonrası 3.ay kontrolünde lezyondaki periferel nodüllerin boyut ve sayısında progresyon, mRECIST göre HL için PY. Ancak ek olarak HL komşuluğunda yeni oluşan çok sayıda satellit lezyonlar, GY için PH olarak değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinom yüksek mortaliteye sahip en sık primer karaciğer malignitesidir. Altta yatan siroz önemli bir risk faktörü olup, HSK gelişme riski yaklaşık % 4-8 tür. Hepatit B tüm vakaların % 53-80'inden sorumludur, hepatit C Japonya, ABD, Latin Amerika ve Avrupada HSK'nin başlıca nedenidir. Tedavi edilmeyen HSK hastalarının ortalama sağkalım süreleri 3-8 aydır.¹⁹²⁻¹⁹⁵ Hepatosellüler karsinom tanısı genellikle ileri evrelerde konulur ve genellikle KC'de sınırlı kalır. Tedavi için patolojik tanı şart değildir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda, serum AFP yüksekliği ve tipik radyolojik bulgular tanı için yeterlidir. Ancak şüphe halinde patolojik tanıya gidilmelidir.

Barselona Klinik Karaciğer Kanseri evrelendirme sınıflaması (BLCL) HSK için yaygın olarak kullanılmaktadır ve altta yatan karaciğer hastalığı, tümörün özellikleri ve hastanın genel performans durumunu değerlendirmektedir.^{194,196,197} BLCL evrelemesine göre 0 veya A HSK'ye sahip olarak tanımlanan Batı ülkelerindeki hastaların yaklaşık % 30'u karaciğer transplantasyonu da dahil olmak üzere karaciğer rezeksiyonu ve çeşitli ablasyon teknikleri gibi küratif tedaviler için uygundur.¹⁹⁸

En fazla kabul gören küratif tedavi seçeneği cerrahidir, ancak tanı konulduğunda hastaların ancak % 10-30'u küratif rezeksiyon veya transplantasyon için uygundur.

Karaciğer transplantasyonu, Milano kriterlerine uygun olarak hasta seçildiğinde mükemmel sonuçlar sağlar, % 70 beş yıllık sağkalım oranı ve % 15'in altında nüks oranı bildirilmektedir. Ayrıca altta yatan siroz varlığında, karaciğer transplantasyonu tek küratif seçenektir. Tümörün multisentrik olması, ekstrahepatik metastazlar, erken vasküler invazyon, eşlik eden ileri evre KKH'a bağlı komorbiditeler nedeniyle cerrahi tedaviye uygun hasta grubu oranı düşmektedir. Transplantasyon için yeterli donör bulunamaması da bu tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır.¹⁹⁹⁻²⁰²

Karaciğer rezeksiyonu siroz olmayan hastalarda (Batı ülkelerindeki olguların ~% 5'i, Asya'da ~% 40'i) HSK için tercih edilen tedavidir. Altta yatan siroz varlığında, post-operatif karaciğer yetmezliği ve buna bağlı mortalite riskini azaltmak için adayın özenle seçilmesi gerekir. Hepatosellüler karsinom hastalarında karaciğer rezeksiyonu sonrası beş yıllık takipte tümör nüks riski % 70'i aşmaktadır.²⁰³

Cerrahiye uygun olmayan hastalarda, gerek sistemik kemoterapinin etkisizliği, gerekse kemoterapinin sistemik toksisitesi düşünöldüğünde en uygun tedavi seçeneği olarak radyolojik tedavi yöntemleri (perkütan veya transkatater yöntemler) karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca bu yöntemler, daha önce cerrahiye uygun olmayan hastaların cerrahi tedavi şansını da artırmaktadır. Perkütan girişimlerden en sık kullanılanı, perkütan etanol enjeksiyonu ve radyofrekans ablasyon yöntemleridir. Bu tedavilerden en etkilisi ve en ucuzu olan PEE, çok ağrılı olması, tekrarlayan hemoperitoneuma neden olabilmesi, bazen etanol dağılımının tümör içi septasyon gibi nedenlerle yeterli ve homojen olmayışı, nüks oranının diğer yöntemlere göre yüksek oluşu, 3 cm'den büyük lezyonlarda yeterli etkinliğe sahip olamaması kullanımını sınırlamaktadır. Bunlara rağmen, KC rezervi iyi olmayan, genel durumu bozuk ve 3 cm ve altında tümör boyutu olan hastalarda uygulanabilir bir yöntemdir ve TAKE ile kombine edildiğinde tedavi etkinliğini artırmaktadır.

Child-Pugh A, erken evre tümörlerde PEE ile beş yıllık sağkalım oranı sonuçları % 47-53'tür. Buna karşı PEE % 33-43 gibi yüksek lokal nüks oranlarına sahiptir. Radyofrekans ablasyon için, erken evre HCC hastalarında Child-Pugh sınıflamasına ve karaciğer lezyonlarının lokalizasyonuna bağlı olarak, yaklaşık % 60 beş yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir.²⁰⁴

Konvansiyonel kemoterapi HSK için tavsiye edilmemelidir.²⁰⁵ Hepatosellöler karsinomlu hastaların çoğu küratif tedavi için uygun değildir. Son evredeki hastalar sadece üç aylık bir medyan sağkalıma sahiptirler ve semptomatik tedavi almalıdırlar. Sorafenib tedavisinin ileri evre HSK'lu hastaların sağkalımını uzattığı bildirilmiştir.²⁰⁶ Transarteriyel teknikleri en az transarteriyel kemoembolizasyon ve transarteriyel embolizasyonu içerir.²⁰⁷ Karaciğerin ikili kanlanma sistemi ve HSK'un % 90-95 oranında hepatik arterden beslenmesi bu tedavi yöntemine imkan sağlamaktadır.²⁰⁸

Önceleri sadece arteriyel embolizasyon veya intraarteriyel kemoterapi tek başlarına denenmiş, daha sonra Lipiodol'un, tümör tarafından uzun süre tutulduğunun anlaşılmasıyla kemoterapik maddeler için taşıyıcı olarak kullanılması gündeme gelmiştir.²⁰⁹ Böylece TAKE tedavisinde Lipiodol ile çeşitli kemoterapötik maddelerin emülsiyonu hazırlanarak kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta geleneksel TAKE tedavisinde hasta seçiminde, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde standart bir yaklaşımın olmaması önemli bir sorun oluşturmuştur. Hangi hasta gruplarının tedaviye

alınacağı, ne kadar kemoterapötik madde kullanılacağı, tedaviye cevabın hangi standartlara göre değerlendirileceği ve takiplerin nasıl yapılacağı gibi konularda standardizasyon olmaması, tedavi protokollerinin oluşturulmasındaki bazı zorluklardı. Bu zorlukların önüne geçmek için evreleme sistemleri ve takip protokolleri geliştirildi. Okuda, CLIP, modifiye TNM ve BCLC Evreleme Sistemi gibi evreleme sistemleri bunlardan en fazla kabul görenleridir. Bu evreleme sistemlerinin eksikliği ya tümörün evrelendirilmesi ya da hastanın klinik durumu ile sınırlı olmasıdır. Buna karşılık bir takım eksikleri olmakla birlikte BCLC Evreleme Sistemi, tümörün özelliği (boyut-yaygınlık), varolan KKH'nın durumu ve hastanın klinik performansını içermesi nedeniyle hastaya uygun tedavi seçiminde ve hastanın survisini belirlemede en fazla kabul gören evreleme sistemi olmuştur. Tedaviye yanıt değerlendirilmesi için RECIST kriterleri modifiye edilerek mRECIST geliştirildi, mRECIST kriterlerinin uygulanması gelecekte karşılaştırmalar için fırsat vermektedir, çünkü Avrupa Karaciğer Çalışma Birliği (EASL) kriterlerinden daha detaylıdır, hem nekroz hem de boyut bilgilerini içermektedir. Bu bilgiler HSK tedavisinde yeni bir dönemi başlatmış, transarteriyel tedavi yöntemleri geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilmektedir.²¹⁰

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 yöntemdir

TAKE'de, malzeme seçimi ve işlem tekniği için oluşturulmuş görüş birliği ve standart yoktur. Bununla birlikte ilaç yüklü mikrosferler, TAKE işlemini standartlaştırmak ve kolaylaştırmak potansiyeline sahiptir.²¹¹

Son birkaç yıl içinde, HSK'un transarteriyel tedavisi için ilaç yüklenebilir mikrosferler aktif olarak doksorubisin hidroklorür ile yüklenerek tümörün arteriyel ağı içerisine kontrollü ve uzun süreli bir şekilde salınım göstermesi için geliştirilmiştir.^{212,213} Ancak prosedürün teknik yönleri, yüklenecek ilaçların türü, mikrosfer boyutları ve farklı teknik yaklaşımlar hala tartışma konusudur.^{214,215} İlk yayınlar radyolojik yanıt ve güvenlik profili açısından ilginç sonuçlar ortaya koymasına rağmen, en son yapılan, geleneksel TAKE ile 300-500 µm boyutlu ilaç yüklü mikrosferlerle yapılan TAKE'u karşılaştıran çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, her iki yaklaşımda da yanıt oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.²¹⁶⁻²¹⁷ Ancak, ek çalışmalar küçük çaplı ilaç yüklü mikrosferlerin

önemli ve kapsamlı tümör nekrozuna neden olabileceğini kanıtlamaktadır ve halen yanıt ve sağkalım oranları üzerindeki etkisi klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.^{218,219}

Bir dizi çalışmada ilaç yüklü mikrosferlerden küçük çaplı olanlarının distal oklüzyon sağlamaları nedeniyle daha etkin olabilecekleri sonucuna varılmıştır.²²⁰⁻²²²

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında sadece 100-300 µm çapındaki mikrosferlerin tümör mikrovaskülerler yapısına penetrasyon yapabileceği gösterilmiştir.²²³ Distal embolizasyon anoksi oluşturmakta ve hipoksinin neden olduğu neovaskülarizasyonu engellemektedir.^{224,225}

Henüz küçük boyutlu mikrosferlerle yapılan kemoembolizasyon ile ilgili yeterince araştırma yapılmamıştır. Ancak , 100 µm'dan daha küçük mikrosferlerle yapılan TAKE sonrası komplikasyonların artabileceği düşünülmektedir .^{226,227}

Son zamanlarda 40, 75 ve 100µm arasında bir çapa sahip, doksorubisin yüklenebilen yeni nesil mikrosferler geliştirilmiştir (Embozene TANDEM Microspheres; CeloNova BioSciences, Inc, San Antonio, Texas). Hayvan modellerindeki ön çalışmalar doksorubisinin aynı miktarı ile yüklü bu yeni nesil mikrosferlerin büyük mikrosferler ile karşılaştırıldığında daha konsantre ilaç dağıtımı, yüksek tümör penetrasyonu ve devaskülarizasyonuna izin verebildiği gösterilmiştir.²²⁸

Daha büyük (300-500 µm) mikrosferlere oranla küçük (100-300 µm) mikrosferlerin daha iyi tümör penetrasyonu VX2 karaciğer tümöründe gösterilmiştir.²²⁹ Küçük mikrosferlerin potansiyel faydaları HSK hastalarında prospektif çok merkezli randomize olmayan çalışmalarda bildirilmiştir.²³⁰ Son çalışmada domuz böbreğinde, azalmış boyutu (100- 300 µm yerine 70-150µm) ile artan fayda gösterilmiştir.²³¹

Küçük çapa sahip yeni nesil mikrosferler aşağıdaki ihtiyaçları karşılamak için tasarlanmıştır:

- boyut uyumu;
- yüksek ilaç yükleme kapasitesi;
- periferik tümör damarlarının içine derin penetrasyon
- kontrollü ilaç salınımı²³²

Lammer ve arkadaşları tarafından doksorubisin yüklü 300 -500 µm, takiben 500-700 µm boyuttaki mikrosferler (DC Bead; BioCompatibles, Surrey, United

Kingdom) ile DEB -TAKE, lipiodol ile yapılan klasik TAKE ile karşılaştırılmıştır. EASL kriterlerine göre 6.ay kontrolünde GY klasik TAKE için % 43,5 iken DEB-TAKE için % 51,6 olduğu belirlenmiştir. Birinci ve üçüncü ay yanıtlar belirtilmemiştir. Dong M. Y. ve arkadaşları tarafından 100-300, 300-500 ve 500-700 µm boyutlu doksorubisin yüklü mikrosferlerle (DC Bead; BioCompatibles, Surrey, United Kingdom) toplam 191 hastaya TAKE yapılmıştır. HL ortalama boyutu 44 mm (11-184 mm) olup , HL için tedavi etkinliği mRECIST kriterlerine göre 1. ayda değerlendirilmiş ve objektif yanıt (TY+PY) % 84 olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 40 ve 75 µm doksorubisin yüklü mikrosferlerle yapılan TAKE tedavisinin 1.ay kontrollünde HL için objektif yanıt (OY) % 79'dur. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında sfer boyutunun mRECIST'e göre 1. aydaki yanıtı etkilemediğini göstermektedir. Bununla birlikte, bizim çalışmamızdaki hasta sayısı düşüktür ve ortalama tümör boyutu 50,65 mm'dir.

Malagari ve arkadaşları tarafından toplam 45 hastaya 30-60 µm boyuttaki doksorubisin yüklü mikrosferlerle (Hepasphere, Biosphere, Merit) TAKE yapılmıştır ve mRECIST kriterlerine göre 1.ay GY için OY % 68,9'dir. Median lezyon boyutu 8 cm olup, tüm hastalara en fazla 3 seans TAKE uygulanmıştır. Aynı çalışmada HL için OY % 68,8'dir. Küçük boyutlu Embozene TANDEM'in HSK'lu hastalarda kullanımı ilk defa Schmitz A. ve arkadaşları tarafından Nisan 2013 yılında Uluslararası Gastroenteroloji ve Hepatoloji dergisinde poster çalışması olarak yayınlanmıştır. Toplam 14 hastaya 100 µm TANDEM ile TAKE uygulanan çalışmada, ortalama lezyon boyutu 7 cm olup, EASL kriterlerine göre 1.ay kontrolünde HL için OY % 78,5'dir. Bizim çalışmamızda 1.ay kontrolünde HL için objektif yanıt % 79'dır. İki çalışmanın sonuçları benzerlik göstermektedir.

Spreafico C. ve arkadaşları tarafından toplam 45 hastaya 70-150 µm doksorubisin yüklü küçük boyutlu mikrosferlerle (M1 DEB, DC bead, Biocompatibles, Surrey, UK) tedavi yapılmıştır, lezyonların median boyutu 43 mm (10–190 mm)'dir ve tedavinin 3.ay mRECIST kriterlerine göre sonuçları bildirilmiştir. Uygulanan ortalama TAKE seansı 1,4'tür. Aynı çalışmada mRECIST kriterlerine göre 3.ay GY için OY % 77,7, HL için OY ise % 78'dir. Bizim çalışmamızda 3.ay kontrolünde GY için OY % 61 , HL için OY % 64,7 alınmıştır. Hasta grubumuzdaki HL ortalama boyutu 50,65 mm'dir ve tüm hastalara tek seans TAKE uygulanmıştır. Bu nedenler

bizim çalışmamızda alınan objektif yanıtın, Spreafico C ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın OY'ına göre bir miktar düşük olmasını açıklamaktadır.

Hepatosellüler karsinomlu hastaların tedavisini etkileyen çok çeşitli faktörler vardır. Bunlar tümöre ait faktörler ile KC rezervini etkileyen faktörler olarak sayılabilir. Tümöre ait faktörler; tümör çapının 5 cm'den büyük olması, multinodüler veya diffüz tutulum olması, bilobar olmasıdır. Tek, 5 cm'den küçük tümörlerde tedaviye yanıtın ve prognozun daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.²³³⁻²³⁵ Tümör boyutu tedaviye cevabı etkileyen faktörlerden biridir. Tümör boyutlarına göre TAKE tedavisinde doksorubisin dozlarında bir standartizasyon olmadığı için bizim çalışmamızdaki verilen ortalama doksorubisin doz 100 mg'dır. Ayrıca büyük tümörlerin besleyici damarların daha fazla olması ve tedavi sırasında her besleyici damara teknik olarak süperselektif girilememesi tedavi yanıtını etkilemektedir. Spreafico C ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, çapı <3cm'den küçük lezyonlarda daha iyi yanıt alınmıştır. Bizim çalışmamızda da lezyon boyutun yanıtı etkilediği saptanmıştır, <5cm'den küçük lezyonlar daha iyi yanıt göstermiştir. Beş cm'nin altındaki HL'larda 1. ve 3. aylardaki TY % 100'dür.

GY'ı sadece HL değil HDL varlığı da etkilemektedir. Çalışmamızda HDL bulunan hastalarda daha düşük TY bulguları alınmıştır. Buna karşın bir çok çalışmada HDL göz ardı edilmiştir.

Malagari ve ark.'ları ve Sadick ve ark.'ları tarafından TAKE sonrası AFP değerlerinde özellikle ilk seanstan sonra anlamlı düşüşler gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda TAKE sonrası AFP değerlerinde anlamlı düşüşler saptanmadı. Median AFP değerlerinin tedavi öncesinde de HCC için kritik olan 400 mg/mL değerinin altında olması buna etken olduğu düşünülmüştür.

Hepatosellüler karsinom siroz zemininde geliştiği için, tümörsüz KC dokusunu korumak önemli bir konudur. TAKE işleminden sonra KC enzimlerinde artış olduğu gösterilmiştir.²³⁶ Bir domuz çalışmasında yüklü mikrosferlerle tedaviden sonra, 14 gün süre ile AST enziminin yüksek seviyede kaldığı ve tedavi öncesi düzeylere 28 ila 90 günde döndüğü gösterilmiştir. Bunun tersine yüksüz mikrosferlerle tedavi edilen grupta enzim düzeylerinde hafif bir artış olup 7 günde normal düzeylere döndüğü izlenmiştir. Enzim düzeylerindeki artış miktarı küçük küreciklerle tedavi edilenlerde, büyük küreciklerle tedavi edilenlere göre daha fazladır. Küçük küreciklerle yapılan

embolizasyonda görülen daha yüksek enzim artış düzeylerine distal embolizasyonun ve kollateral akımın kesilmesinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Valera ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, KC fonksiyonlarındaki bozukluğunun hastalar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde Malagari ve ark.'ları da en az 1 ay süren takiplerinde aynı sonuçlara ulaşmıştır. Bilirubin düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.²³⁷ Bizim çalışmamızda tedaviye alınan hastaların tamamında bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altında iken, işlemden sonra ilk 24 saat gerek bilirubin düzeylerinde, gerekse diğer KC fonksiyon testlerinde minimal artışlar saptanmış olup, bir ay içinde hastaların çoğunda KC enzimlerinde ve bilirubin düzeylerinde normale dönüş saptandı. Alkalın fosfataz düzeylerinde de anlamlı artış saptanmadı.

Doksorubisin yüklü mikrosferlerle TAKE'da geleneksel TAKE'ye göre daha düşük oranlarda da olsa komplikasyonlar görülebilir. Tekrarlanan embolizasyonlar sonrasında lökosit sayılarında artış gözlemlenebilir. Postembolizasyon sendromu değişken gösteren genel bir yan etkidir. Lo ve ark. hastaların % 76'sında ateş atakları, % 38,5'unda bulantılı veya bulantısız karın ağrısı tespit etmişlerdir.²³⁸ Malagari ve ark.'ları tüm hastalarda, en fazla üç gün süren ağrının eşlik ettiği postembolizasyon sendromu gözlemlemişlerdir. Genel olarak TAKE ile ilgili ölüm % 4'ün altında olup Malagari ve ark.'ları işlem ile ilgili ölüm bildirmemişlerdir. TAKE ile ilişkili komplikasyonlar hastaların yaklaşık % 2'sinde gözlenen KC absesi veya enfarktı ve kolesistit idi. Valera ve ark.'ları 27 hastanın ikisinde KC absesi bildirmiş olup, bunlardan biri mortaliteye neden olmuştur. Benzer şekilde Malagari ve ark.'ları da hastalarının % 3,2'sinde KC absesi ve kolesistit gözlemlediler. 100 mikronun altındaki mikrosferlerle yapılan TAKE tedavisine bağlı pulmoner komplikasyonların ve KC fonksiyon rezervinin bozulabileceği kanaatine karşın çalışmamızda bu tür major komplikasyonla karşılaşmadık. Ancak büyük oranda ateş, ağrı, bulantı, kusma gibi basit müdahalelerle tedavi edilebilecek postembolizasyon sendromu ile uyumlu minor komplikasyonlar gözlemlendi.

6. SONUÇ

Küçük boyutlu ilac yüklü mikrosferler ile TAKE gerek tedaviye yanıtta, gerekse kemoterapötik maddeye bağlı toksisite ve yan etkiler düşünüldüğünde klasik TAKE'ye göre daha etkin bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızın eksik tarafı az sayıda hastanın değerlendirilmesi ve kısa süreli sonuçların elde edilmesidir . Mikrosferlerle yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, mRECIST kriterlerine göre 40 – 75 µm boyutlular ile daha büyük boyuttaki mikrosferler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak tümör boyutu, tedaviye yanıtı doğrudan etki etmektedir. Çalışmamızda ortalama HL boyutları 5 cm olup, 5 cm'den daha küçük boyuttaki lezyonlarda elde edilen yanıt daha büyük boyuttaki lezyonlara göre anlamlıdır. Ayrıca HDL varlığı tedaviye yanıtı etkilemekte olup, ancak sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir. Düşük boyutlu (40-75 µm) mikrosferler uygun hasta seçimi yapıldığında ve süperselektif kateterizasyon yöntemi uygulandığında düşük komplikasyon oranına sahip, güvenilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. **Emre A.** *Karaciğerin Cerrahi Anatomisi: Genel Cerrahi / İ.Ü.T.F. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri* **2002**; cilt II, sf 1083-1086.
2. **Yıldırım M.** *Topografik Anatomi* 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri.**2004**; 251-253.
3. **Arıncı K, Elhan A.** *Anatomi Cilt 1.* Güneş Kitabevi **1995**; 341-344.
4. **Jamieson G.G.** *Karaciğer Anatomisi: Genel Cerrahi Operasyonlarının Anatomisi*, Nobel Tıp Kitabevleri **2007**; 8-22.
5. **Gray** *s Anatomy* Chapter 68- Liver.
6. **Göktay Y,Seçil M, Dicle O.** Çolyak trunkus ve hepatik arterlerin normal dallanma varyasyonları:Anjiyografik bulgular.*Tamam ve Girişimsel Radyoloji* **2001**; 7:226-230.
7. **Rendon C.Nelson.** *Normal Segmental Anatomy of the Liver.Margulis and Burhenne's Alimentary Tract Radiology.*5 th Ed.Vol.St.Louis:Mosby's Year Book,Inc.**1994**:1440-1452.
8. **Bookstein N,Cho K J, Davis G B,Dail D.** Arterioportal communications,observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transvasal types, *Radiology* **1982**; 142:581.
9. **Nakamura S, Tsuzuki T.** Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava.*Surg Gynecol Obstet.* **1981**; 152:43-50.
10. **Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA.** The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* **2006**; 45:529-38.
11. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* **2001**; 94:153-6.
12. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2010**; 59:517-20.
13. **Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet* **2003**; 362:1907-17.
14. **Llovet JM, Bruix J, Gores GJ.** Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* **2000**; 31:1019-21.
15. **Yao FY, Ferrell L, Bass NM.** Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* **2001**; 33:1394-403.
16. **Llovet JM, Fuster J, Bruix J.** Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* **1999**; 30:1434-40.
17. **Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S.** Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* **2000**; 32:1224-9.
18. **Poon RT, Fan ST, Lo CM.** Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* **2002**; 235:373-82.

19. **Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T.** Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* **2001**; 33:1080-6.
20. **ANONİM.** A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* **1998**; 28:751-5.
21. **Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T.** Intrahepatic arteriovenous shunting due to the hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* **1994**; 89:184-8.
22. **Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S.** Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* **1971**; 4:408-11.
23. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2005**; 42:1208-36.
24. **Collier J, Sherman, M.** Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **1998**; 27:273.
25. **Wu JT.** Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver disease: A review. *Ann Clin Lab Sci* **1990**; 20:98.
26. **Chen, D, Sung, J, Shen, J et al.** Serum alpha-fetoprotein in early stages of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **1984**; 86:1404-9.
27. **Gupta, S, Bent, S, Kohlwes, 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.
28. **Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S.** Clinical Evaluation of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive -Fetoprotein and Des-Å –Carboxy Prothrombin in Histologically Proven Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci* **2007**; 52:776-82.
29. **Toyoda H, Kumada T, Kiriya S.** Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma, *Clin Gastroenterol Hepatol* **2006**; 4:111-7.
30. **Sutton D.** *Textbook of Radiology and Imaging* Vol 1. 7th Ed., China: Elsevier Limited, **2003**:772.
31. **Karahan Ö. İ, Yikilmaz A, Işın Ş, Baykara M.** Karaciğer Solid Kitlelerin Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2003**; 10:139-142.
32. **Franca AV, Elias Junior J, Lima BL, Martinelli AL, Carrilho FJ.** Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* **2004**; 37(11):1689-1705.
33. **Güney D.** Karaciğer kitlelerinde bilgisayarlı tomografi. TRD yayınları 23. Radyoloji Kongresi Bilgisayarlı Tomografi kitabı Ankara **2002**: 122-127.
34. **Jacobson DR.** Hepatocellular Carcinoma: Imaging.Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/369226-imaging>) 2009. Erişim tarihi: 17.07.2014
35. **Zhao H, Yao JL, Wang Y, Zhou KR.** Detection of Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Dynamic Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Multiphase Multirow-Detector Helical CT Scanning. *World J Gastroenterol* **2007**; 13(8):1252-1256.
36. **Balcı NC, Semelka RC.** Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiol Clin N Am* **2005**; 43(5):887-898.

37. **Bartolozzi C, Cioni D, Donati F.** Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation. *Eur Radiol* **2001**; 11(8):1374-88.
38. **Bartolozzi C, Battaglia V, Bozzi E.** Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrastenhanced MR. *Abdom Imaging* **2011**; 36:290-299.
39. **Braga L, Semelka RC.** Magnetic resonance imaging features of focal liver lesions after intervention. *Top Magn Reson Imaging* **2005**; 16:99-106.
40. **Faingold R, Albuquerque PAB, Carpineta L.** Hepatobiliary tumors. *Radiol Clin N Am* **2011**; 49(4):679-687.
41. **Khan AS, Hero HK, Johnson TD.** Value of delayed hypointensity and delayed enhancing rim in magnetic resonance imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging* **2010**; 32:360-366.
42. **Lee JM, Choi BI.** Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: MR evaluation. *Abdom Imaging* **2011**; 36(3):282-9.
43. **Levy AD.** Malignant liver tumors. *Clin Liver Dis* **2002**; 6(1):147-64.
44. **Martin DR, Danrad R, Hussain SM.** MR imaging of the liver. *Radiol Clin N Am* **2005**; 43(5):861-886.
45. **Taouli B, Koh DM.** Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* **2010**; 254(1):47-66.
46. **Seçil M, Altay C, Gencel Ö, İğci E, Sağol Ö, Dicle O.** The role of dynamic subtraction of hepatocellular carcinoma. *Diagnostic and Interventional Radiology* **2008**; 14:200-204.
47. **Small WC, Chezman JL, Bemardino NE.** CT angiography and CT arterial portography in evaluation of hepatic adenomas. *J Comput Assist Tomogr* **1994**; 18:266-268.
48. **Finn JP, Clarce MP, Goldmann A.** MR angiography of the liver. *Semin US CT MR* **1992**; 13:367-376.
49. **Aspestrand F, Kolmannskog F.** CT and angiography in chronic liver disease. *Acta Radiol* **1992**; 33:251-254.
50. **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.
51. **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.
52. **Baum S.** *Hepatic Arteriography. In: Abram's Angiography. Vol 2. 4 th Ed., Boston; Little-Brown and Company* **1997**;436-454.
53. **Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD.** Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* **2009**; 15(11):1301-1314
54. **Clouse ME.** Current Diagnostic Imaging Modalities of the liver. *Surg Clin of North Am* **1989**; 69(2):193-234.
55. **Yu SC, Yeung DT, So NM.** Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* **2004**; 59(2):145-156.

56. **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.
57. **Mc Cless EC, Gedgahder Mc Class RD.** Screening for diffuse and focal liver disease: the case for hepatic scintigraphy. *J Clin Ultrasound* **1984**; 12:75-81.
58. **Brady Z, Taylor ML, Haynes M .** The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australas Phys Eng Sci Med* **2008**; 31:90-109.
59. **Krause BJ, Beyer T, Bockisch A.** FDG-PET/CT in oncology. *Nuklearmedizin* **2007**; 46:291-301.
60. **Kawaoka T, Aikata H, Takaki H.** FDG positron emission tomography/computed tomography for the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma: *Hepatology Research* **2009**; 39: 134–142.
61. **Sørensen M, Frisch K, Bender D, Keiding S.** The potential use of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-galactose as a PET/CT tracer for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2011**; 38:1723–1731.
62. **Park Joong-Won.** A Prospective Evaluation of 18F-FDG and 11C-Acetate PET/CT for Detection of Primary and Metastatic Hepatocellular Carcinoma. *J Nucl Med.* **2008**; 49:1912-1921.
63. **Talbot J, Fartoux L, Balogova S.** Detection of Hepatocellular Carcinoma with PET/CT: A Prospective Comparison of 18F-Fluorocholine and 18F-FDG in Patients with Cirrhosis or Chronic Liver Disease. *J Nucl Med* **2010**; 51:1699–1706.
64. **Llovet JM.** Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* **2005**; 40:225-230
65. **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.
66. **Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J.** Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* **2010**; 30: 61-74.
67. **Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J.** Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **2008**; 100: 698- 711.
68. **Cheng AL, Kang YK, Chen Z.** Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double- blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* **2009**; 10: 25-34.
69. **Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire.** Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* **2004**; 40:1361-9.
70. **Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F.** Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* **2009**; 45:1788-97.
71. **Okada S, Okazaki N, Nose H.** Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology* **1992**; 16:112-7.
72. **Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T.** Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2008**; 134:1908-16.

73. **Huo TI, Lin HC, Hsia CY.** The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *Am J Gastroenterol* **2007**; 102:1920-30.
74. **Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J.** Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* **2000**; 231:544-51.
75. **Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R.** Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* **2003**; 237:208-17.
76. **Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S.** Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg* **2000**; 87:879-82.
77. **Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M.** Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* **2006**; 44:1543-54.
78. **Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N.** Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **2003**; 238:703-10.
79. **Morimoto O, Nagano H, Sakon M.** Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* **2003**; 39:215-21.
80. **Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M.** Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* **2002**; 3:593-603.
81. **Sala M, Fuster J, Llovet JM.** High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* **2004**; 10:1294-1300.
82. **Bruix J, Llovet JM.** Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2002**; 35:519-24.
83. **Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R.** Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl* **2006**; 12:1504-11.
84. **Llovet JM, Mas X, Aponte JJ.** Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* **2002**; 50:123-8.
85. **Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I.** Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* **2002**; 346:1074-82.
86. **Yuen MF, Poon RTP, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW.** A randomized placebo-controlled study of long acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2002**; 36:687-91.
87. **Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V.** Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* **2007**.
88. **Faivre SJ, Raymond E, Douillard JBE.** Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* **2007**; 25:A-3546.

89. **Schwartz JD, Schwartz M, Lehrer D.** Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* **2006**; 24:A-4144.
90. **Malka D, Dromain C, Farace F.** Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* **2007**; 25:A-4570.
91. **Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP.** Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **2006**; 24:1898-903.
92. **Sun W, Haller DG, Mykulowycz K.** Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* **2007**; 25:A-4574.
93. **Philip PA, Mahoney MR, Allmer C.** Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* **2005**; 23:6657-63.
94. **Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS.** Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* **2007**; 110:581-9.
95. **Bruix J, Sherman M, Llovet JM.** Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* **2001**; 35:421-30.
96. **Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, Yamashiki N, Okamura A, Inoue K.** Hepatic infarction following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **1998**; 10(11):915-918.
97. **Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S.** Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* **1999**; 210:655-61.
98. **Okada S.** Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* **1999**; 19:323-8.
99. **Livraghi T, Giorgio A, Marin G.** Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* **1995**; 197:101-8.
100. **Lencioni R, Cioni D, Crosetti L, Bartolozzi C.** Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation* **2004**; 10:91-97.
101. **Fartoux L, Arrive L, Andreani T.** Treatment of small hepatocellular carcinoma with acetic acid percutaneous injection. *Gastroenterol Clin Biol* **2005**; 29:1213-1219.
102. **Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins R, Clouse M, Steele G Jr.** A 5-year study of cryosurgery in treatment of liver tumors. *Arch Surg* **1991**; 126(12):1520-1524.
103. **Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, Onik G.** The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* **1990**; 27(1):85-97.
104. **Seifert JK, Junginger T, Morris DL.** A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb* **1998**; 43(3):141-154.
105. **Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY.** A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **2006**; 243(3):321-328.

106. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* **2010**; 21(8):187-191.
107. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y. Small hepatocellular carcinoma: Comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* **2002**; 223:331–337.
108. Seki T, Tamai T, Nakagawa T. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* **2000**; 89:1245–1251.
109. Lu MD, Chen JW, Xie XY. Hepatocellular carcinoma: USguided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* **2001**; 221:167–172.
110. Hope WW, Schmelzer TM, Newcomb WL. Guidelines for power and time variables for microwave ablation in a porcine liver. *J Gastrointest Surg* **2008**; 12:463–467.
111. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: Principles and applications. *Radiographics* **2005**; 25:S69–S83.
112. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC. A theoretical comparison of energy sources—Microwave, ultrasound and laser—For interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol* **1998**; 43: 3535–3547.
113. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L. Radiofrequency tissue ablation: Increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* **1996**; 3:636–644.
114. Hines-Peralta AU, Pirani N, Clegg P. Microwave ablation: Results with a 2.45 GHz applicator in ex vivo bovine and in vivo porcine liver. *Radiology* **2006**; 239:94–102.
115. Strickland AD, Clegg PJ, Cronin NJ. Experimental study of large-volume microwave ablation in the liver. *Br J Surg* **2002**; 89:1003–1007.
116. Haemmerich D, Lee FT, Jr. Multiple applicator approaches for radiofrequency and microwave ablation. *Int J Hyperthermia* **2005**; 21:93–106.
117. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, Yamashiki N, Okamura A, Inoue K. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* **1999**; 85(8):1694-1702.
118. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT Jr. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* **2010**; 21(8):192-203.
119. McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, Loh CT, Lee EW, Liu DM, Kee ST. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. *J Vasc Interv Radiol* **2010** Aug; 21(8 Suppl):S204-213.
120. Hong K, Georgiades C. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol*. **2010** Aug;21(8 Suppl):179-186.
121. Aytakin C, Fırat A, Boyvat F, Ağildere M, Boyacıoğlu S. Karaciğer tümörlerinin tedavisinde radyofrekans ablasyon. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* **2002**; 1:36-40.
122. Clasen S, Pereira PL. Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors. *J Magn Reson Imaging* **2008**; 27:421-433.
123. Zagoria RJ, Roth TJ, Levine EA, Kavanagh PV. Radiofrequency ablation of a symptomatic hepatic cavernous hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* **2004**; 182:210-212.

124. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* **1996**; 167(3):759-768.
125. Delis S, Bramis I, Triantopoulou C, Madariaga J, Derveniz C. The imprint of radiofrequency in the management of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* **2006**; 8(4):255-263.
126. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: A unified approach to underlying principles, techniques and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* **2000**; 174(2):323-331.
127. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* **1995**; 2(8):670-674.
128. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* **1999**; 210(3):655-661.
129. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology* **1998**; 209(3):761-767.
130. Castren-Persons M, Lipasti J, Puolakkainen P. Laserinduced hyperthermia: Comparison of two different methods. *Lasers Surg Med* **1992**; 12:665-668.
131. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Sinofsky E. Heatresistant cylindrical diffuser for interstitial laser coagulation: Comparison with the bare-tip fiber in a porcine liver model. *Lasers Surg Med* **1997**; 20:304-309.
132. Mack MG, Straub R, Eichler K. Percutaneous MR imagingguided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* **2001**; 26:369-374.
133. Orsi F, Arnone P, Chen W, Zhang L. High intensity focused ultrasound ablation: a new therapeutic option for solid tumors. *J Cancer Res Ther* **2010**; 6(4):414-420.
134. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol* **2008**; 190(1):191-199.
135. McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, Loh CT, Lee EW, Liu DM, Kee ST. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. *J Vasc Interv Radiol* **2010** Aug; 21(8 Suppl):S204-213.
136. De Baere T. New techniques of tumor ablation (microwaves, electroporation). *J Radiol* **2011**; 92(9):789-795.
137. Narayanan G. Irreversible electroporation for treatment of liver cancer. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* **2011**; 7(5):313-316.
138. Bruno C, Odisio, Ravi Murthy and Michael J. Wallace Image-Guided Therapies for Hepatocellular Carcinoma in Hepatocellular Carcinoma — Future Outlook Imaging. Erişim:(<http://dx.doi.org/10.5772/56794>) 2014. Erişim tarihi: 20.08.2014
139. Wallece S, Chansangavej C, Carrasco H, Bechtel W. Infusion embolization. *Cancer* **1984**; 54:2751-2765.
140. Aigner KR. Regional chemotherapy. *Reg Cancer Treat* **1994**; 2:55-66.

141. Herrmann KA, Wiggershauser 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.
142. Doci R, Bignami P, Bozetti F, Bonfanti G, Audisio R, Colombo M, Gennari L. Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* **1988**; 61:1983- 1987.
143. Lau WY, Leung WT, Ho S, Chan M, Leung N, Lin J, Ho KC, Metreweli C, Johnson PJ, Li AK. Selective internal radiation therapyfor unresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of yttrium-90 microspheres. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* **1998**; 40:583-592.
144. Sangro B, Carpanese L, Cianni R. İtiryum-90 rezin mikrosferli Radyoembolizasyon konusunda Avrupa Ağı (ENRY) adına. BCLC aşamaları boyunca hepatosellüler karsinoma'nın 90Y rezin mikrosferi radyoembolizasyonu sonrası sağ kalım: Bir Avrupa değerlendirmesi. *Hepatology* **2011**; ePub doi: 10.1002/hep.24451.
145. Raoul, J.L. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* **1994**; 35(11):1782-7.
146. Chua, T.C. Intra-arterial iodine-131-lipiodol for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* **2010**; 116(17):4069-77.
147. Stuart K, Stokes K, Jenkins R, Trey C, Clouse M. Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubisin/ ethiodized oil/ gelatin powder chemoembolization. *Cancer* **1993**; 72:3202-3209.
148. 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.
149. Balasegram M. Complete hepatic dearterialization or primary carcinoma of the liver. *Am J Surg* **1972**; 124:340-345.
150. Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, Bree RL, Gianturco C. Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology* **1976**; 120(3):539-545.
151. Baum S, Pentecost MJ. *Abram's Anjiography Interventional Radiology*. 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2006**: 157.
152. Liapi Eleni, Geschwind Jean-Francois H. Chemoembolization for Primary and Metastatic Liver Cancer,*The Cancer Journal*: March/April **2010** - Volume 16 - Issue 2 Special Issue on Local Therapies in the Treatment of Liver Metastases: Review Article - 156-162.
153. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. Hepatik arterial embolization in patients with malignant liver.Tumours (author's transl).*Ann Radiol* **1974**; 17:593-603.
154. 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.
155. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* **1989**; 170:783-78.
156. Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, Wallace S, McCuskey RS. Role of Kupfer cells in iodized oil embolization.*Invest Radiol* **1994**; 29:990-993.
157. 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.

158. 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 feeding hepatic artery. *Am J Clin Pathol* **1988**; 90:536-544.
159. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical Pharmacology of hepatic arterial Chemotherapy. *Semin Oncol* **1983**; 10:176-182.
160. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso J, Sala M, Muchart J, Sola R, Rodes J, Bruix J. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* **2002**; 359:1734-1739.
161. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2002**; 35:1164-1171.
162. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Anderone P, Craxi A, Cottone M. Transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma: metanalysis of randomized controlled trials. *Radiology* **2002**; 224:47-54.
163. Chern MC, Chuang VP, Cheng T, Lin ZH, Lin YM. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with inferior vena cava and right atrial tumor. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2008**; 31:735-744.
164. 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.
165. Tesdal IK, Wikstrom 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.
166. Kiely JM, Rilling WS, Touzios JG, Hieb RA, Franco J, Saedian K, Quebbeman EJ, Pitt HA. Chemoembolization in patients at high risk: results and complications. *J Vasc Interv Radiol* **2006**; 17:47-53.
167. Georgiadas CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* **2005**; 16:1653-1659.
168. Gonzales MV, Lloyd AW, Philips 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.
169. Lewis AL, Gonzales 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.
170. Lewis AL, Gonzales MV, Lloyd AW. DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization, *J Vasc Interv Radiol*, **2006**; 17:335-42.
171. Taylor RR, Tang Y, Gonzales MV. Irinotecan drug eluting beads for use in chemoembolization: in vitro and in vivo evaluation of drug release properties, *Eur J Pharm Sci*, **2007**; 30:7-14.
172. DC Bead® and DC Bead®MI instructions for use. Erişim: (www.biocompatibles.com/products) 2012. Erişim tarihi: 22.09.2014
173. Hepasphere™ Microspheres, instructions for use. Erişim: (www.merit.com/products/default.aspx?code=hepasphere) 2012. Erişim tarihi: 22.09.2014

174. **Gonzales VM, Tang Y, Phillips GJ.** Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro:in-vivo correlation, *J Mater Sci Mater Med* **2008**; 19:767–75.
175. **Lewis AL, Gonzales MV, Lloyd AW.** Dc Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization, *J Vasc Interv Radiol* **2006**; 17:335–42.
176. **Namur J, Wassef M, Millot JM.** Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model, *J Vasc Interv Radiol* **2010**; 21:259–67.
177. **Lewis AL, Taylor RR, Hall B.** Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization, *J Vasc Interv Radiol* **2006**; 17:1335–43.
178. **Lee Kh, Liapi E, Vossen JA.** Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with Mr imaging and implication for therapy, *J Vasc Interv Radiol* **2008**; 19:1490–6.
179. **Martin R, Irurzun J, Munchart J.** Optimal technique and response of doxorubicin beads in hepatocellular cancer: bead size and dose, *Korean J Hepatol* **2011**; 17:51–60.
180. **Huppert P.** Irinotecan eluting hepasphere for Treatment of colorectal cancer Liver Metastases, Presented at: CIRSE 2010, Valencia, Spain, 2–6 october **2010**.
181. **Huppert P.** Dc Bead Managing Metastatic colorectal cancer: clinical experience from germany, Presented at: CIRSE 2010, Valencia, Spain, 2–6 october **2010**.
182. **Huppert P.** Chemoembolization using irinotecan eluting Beads, Presented at: CIRSE 2010, Valencia, Spain, 2–6 october **2010**.
183. **Huppert P.** Treatment of colorectal Liver Metastases with Dc Bead^{MI}: Preliminary results, Presented at: CIRSE 2011, Munich, Germany, 10–14 September **2011**.
184. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* **2000**; 92:205–16.
185. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **2009**; 45:228–47.
186. **Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK.** Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* **2001**; 35:421–30.
187. **Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* **2007**; 46:474–81.
188. **Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C.** Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2004**; 40:1352–60.
189. **Llovet JM, Bisceglie AD, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX.** Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **2008**; 100: 698–711.
190. **Lencioni R, Llovet JM.** Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* **2010**; 30:52–60.
191. **SHARP trial.** Expert Rev Anticancer Ther. **2009** Jun;9(6):739-45.

192. Nicolini A, Crespi S, Martinetti L. Drug delivery embolization systems: a physician's perspective, *Expert Opin Drug Deliv* **2011**; 8:1071–84.
193. Ferenci P, Fried M, Labrecque D. World gastroenterology organisation global guideline. hepatocellular carcinoma (hcc): a global perspective, *J Gastrointest Liver Dis* **2010**; 19:311–7.
194. Peck-radosavljevic M. Hepatocellular carcinoma: the place of new medical therapies, *Therap Adv Gastroenterol* **2010**; 3:259–67.
195. Cunningham SC, Choti MA, Bellavance EC, Pawlik TM. Palliation of hepatic tumors, *Surg Oncol* **2007**; 16:277–91.
196. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BcLc staging classification, *Semin Liver Dis* **1999**; 19:329–38.
197. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update, *Hepatology* **2011**; 53:1020–2.
198. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, clinical management of hepatocellular carcinoma. conclusions of the Barcelona- 2000 eAsL conference. European Association for the study of the Liver, *J Hepatol* **2001**; 35:421–30.
199. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma, *Semin Liver Dis* **2005**; 25:181–200.
200. De Villa V, Lo CM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Asia, *Oncologist* **2007**; 12:1321–31.
201. Yao Fy, Ferrell L, Bass NM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival, *Hepatology* **2001**; 33:1394–403.
202. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma, *Hepatology* **2005**; 42:1208–36.
203. Livraghi T, Mäkisalo H, Line PD. Treatment options in hepatocellular carcinoma today, *Scand J Surg* **2011**; 100:22–9.
204. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma, *Hepatology* **2010**; 52:762–73.
205. Kalva SP, Iqbal SI, Yeddula K. Transarterial chemoembolization with Doxorubicin-eluting microspheres for inoperable hepatocellular carcinoma, *Gastrointest Cancer Res* **2011**; 4:2–8.
206. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma, *J Natl Cancer Inst* **2008**; 100:698–711.
207. Marelli L, Stigliano R, Triantos C. 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.
208. Martin RC, Howard J, Tomalty D. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry, *Cardiovasc Intervent Radiol* **2010**; 33:960–6.
209. Ueno K, Miyazono N, Inoue H, Nishida H, Kanetsuki I, Nakajo M. Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Using Iodized Oil for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* **2000**; 31:269–280.
210. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Kelekis A. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30–60 µm. Safety and Efficacy Study. *Cardiovasc and Intervent Radiol*. **2014**; 37(1): 165–175.

211. **Lewis AL, Dreher MR.** Locoregional drug delivery using image-guided intra-arterial drug eluting bead therapy. *J Control Release* **2012**; [epub ahead of print].
212. **Poon RT, Tso WK, Pang RW.** A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2007**; 5:1100–1108.
213. **Varela M, Real MI, Burrel M.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* **2007**; 46:474–481.
214. **Lencioni R, De Baere T, Burrel M.** Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-loaded DC beads (DEBDOX): technical recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2012**; 35:980–985.
215. **Lencioni R, Crocetti L.** Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* **2010**; 262:43–58.
216. **Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K.** Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC beads. *Abdom Imaging* **2008**; 33:512–519.
217. **Lammer J, Malagari K, Vogl T.** Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2010**; 33:41–52.
218. **Nicolini A, Martinetti L, Crespi S.** Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* **2010**; 21:327–332.
219. **Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L.** Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2010**; 33:552–559.
220. **Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E.** 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.
221. **Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K.** Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC BeadTM. *Abdom Imaging* **2008**; 33(5):512–519.
222. **Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S.** Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small- versus medium-size particles. *J Vasc Interv Radiol* **2013**; 24(3):301–306.
223. **Lee KH, Liapi E, Vossen JA.** Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with MR imaging and implication for therapy. *Vasc Interv Radiol* **2008**; 19:1490–1496.
224. **Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y.** Co-expression of Bcl- 2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver* **1999**; 19(1):25–31.
225. **Wang B, Xu H, Gao ZQ.** Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol* **2008**; 49(5):523–529.

226. **Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L.** Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly sized calibrated antiinflammatory microparticles: first clinical experience and 1 year follow up. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2010**; 33:522–529.
227. **Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT.** Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* **2008**; 19:862–869.
228. **Blümmel J, Reinhardt S, Schäfer M, Gilbert C, Sun L, Ren J.** Drug-eluting Beads in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Cancer Metastases to the Liver *European Oncology & Haematology* **2012**; 8(3):162-6.
229. **Lee Kh, Liapi e, Vossen JA.** Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with MR imaging and implication for therapy. *J Vasc Interv Radiol* **2008**; 19:1490–6.
230. **Huppert P.** Treatment of Colorectal Liver Metastases with Dc Bead^{MI}: Preliminary results, Presented at: CIRSE 2011, Munich, Germany, 10–14 September 2011.
231. **Dreher MR, Sharma KV, Woods DL.** Radiopaque drugeluting beads for transcatheter embolotherapy: experimental study of drug penetration and coverage in swine. *J Vasc Interv Radiol* **2012**; 23:257–64.
232. **Hong K, Khwaja A, Liapi E.** 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**; 12:2563–7.
233. **Ueno K, Miyazono N, Inoue H, Nishida H, Kanetsuki I, Nakajo M.** Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Using Iodized Oil for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* **2000**; 1: 88-97.
234. **Llado L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J, Guardiola J, Jaurrieta E.** A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* **2000**; 88:50-70.
235. **Jhonson PJ.** Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma, *HPB* **2005**; 7:50-55.
236. **Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, Garden OJ.** Postchemoembolization syndrome: tumor necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* **2003**; 89: 1423-1427.
237. **Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Kelekis A, Hall B, Dourakis S, Delis S, Goulamos A, Kelekis D.** Transarterial chemoembolization 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.
238. **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.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Alvan ASGAROVA
Doğum Tarihi : 13.02.1979
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Araştırma Görevlileri Lojmanı Çukurova
Üniversitesi Kampusü Sarıçam/ADANA
E- posta : alvan79@mail.ru
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Azerbaycan Devlet Tıp Üniversitesi
Görev Yerleri : 2010-2015 Çukurova Üniversitesi Radyoloji ABD
Yabancı Dil : İngilizce-Rusça