T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. M. Emin SAKARYA

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA KEMOTERAPÖTİK AJAN (DOKSORUBİSİN) YÜKLÜ MİKROSFERLERLE YAPILAN TRANSARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet KÜÇÜKAPAN

UZMANLIK TEZI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serdar KARAKÖSE

KONYA

2011

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR i

TABLO DİZİNİ ii

ŞEKİL DİZİNİ iii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ 3

2.1.1. KARACİĞER SEGMENTAL ANATOMİSİ 3

2.1.2. KARACİĞER VASKÜLER ANATOMİSİ 4

2.1.2.1. Hepatik arter 5

2.1.2.2. Portal Ven 6

2.1.2.3. Hepatik Ven 7

2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM 8

2.2.1.HEPATOSELLÜLER KARSİNOMUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ 8

2.2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA KLİNİK BULGULAR 9

2.2.3. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA TARAMA VE TAKİP 10

2.2.3.1. HCC taramasında Serum Markerler 11

2.2.3.2. HCC taramasında Radyoloji 11

2.2.4. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA TANI ALGORİTMASI 12

2.2.5. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 13

2.2.5.1. Ultrasonografi (USG) 13

2.2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 15

2.2.5.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 16

2.2.5.4. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi (RG) 17

2.2.5.5. Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) 18

2.2.5.6. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) 18

2.2.6. HEPATOSELÜLLER KARSİNOMDA EVRELEME 19
2.2.6.1. Tümör/Nod/Metastaz (TNM) evreleme sistemi 20
2.2.6.2. Okuda evreleme sistemi 20
2.2.6.3. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skoru 21
2.2.6.4. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi: 21
2.2.7. HEPATOSELÜLLER KARSİNOMDA TEDAVİ 23
2.2.7.1 Cerrahi 24
2.2.7.2. Sistemik Tedaviler 26
2.2.7.3. Perkutan Ablasyon Yöntemleri 26
2.2.7.4. Transarteriyel Tedaviler 27
2.2.7.4.2. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) 28
2.2.7.4.3.Transarteriyel Kemoinfüzyon (TAKİ) 29
2.2.7.4.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE) 30
2.2.7.4.4.1 Konvansiyonel TAKE (kTAKE) 30
2.2.7.4.4.2. İlaç yüklü mikrosferlerle yapılan TAKE (DEB-TAKE) 32
2.2.7.4.4.3. Endikasyonlar 34
2.2.7.4.4.4. Kontraendikasyonlar 34
2.2.7.4.4.5. Teknik 35
2.2.7.4.4.6. Komplikasyonlar 37
2.2.7.4.4.7. Takip 37
3. MATERYAL VE METOD 39
3.1. Hastalar 39
3.2. İşlem öncesi değerlendirme 40
3.3. İşlem 41
3.4. Takip 42
3.5. İstatistik 42

4. BULGULAR 43

5. OLGU ÖRNEKLERİ 49

6.TARTIŞMA 57

7. SONUÇ 66

8.ÖZET 67

9. ABSTRACT 68

10. KAYNAKÇA 69

11. TEŞEKKÜR 82

KISALTMALAR

AFP: Alfa – fetoprotein

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program

EASL: European Association for the Study of the Liver

DEB: Drug eluting beads

DEBDOX: Drug-eluting beads with doxorubicin

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

GTT: Glukoz tolerans testi

HCC: Hepatosellüler karsinom

PEI: Perkütan etanol injeksiyonu

ICC: İntrahepatik kolanjiyokarsinom

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PES: Post-embolizasyon sendromu

PVA: Poli Vinil Alkol

RDUS: Renkli Doppler USG

RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriteri)

RFA: Radyofrekans ablasyon

TAE: Transarteritel embolizasyon

TAKE: Transarteryel kemoembolizasyon

TAKİ: Transarteryel kemoinfüzyon

TARE:Transarteriyel radyoembolizasyon

TNM: Tümör/Nod/Metastaz

USG: Ultrasonografi

WBC: White blood cell count

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

Y90: Yttrium-90

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Karaciğer Segmentlerinin Hepatik Venlere Göre Ayrımı (Couinaud) 3

Tablo 2. Hepatik arter varyasyonları için Michels sınıflaması 5

Tablo 3. Tarama ve takip önerilen hastalar (AASLD 2010) 10

Tablo 4. HCC evreleme sistemlerinde kullanılan prognostik değişkenler 19

Tablo 5. HCC'nin TNM evrelemesi 20

Tablo 6. Okuda evreleme sistemi 21

Tablo 7. CLIP skoru 21

Tablo 8. HCC için Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi 22

Tablo 9. Günümüzde HCC tedavisinde kullanılan transarteriyel tedaviler 27

Tablo 10. Cerrahiye uygun olmayan HCC'lerde kTAKE sonuçları, literatür bilgileri 32

Tablo 11. Child-Pugh Sınıflaması 40

Tablo 12. Hasta Performans Skorlaması için ECOG Sistemi 40

Tablo 13. Tedaviye yanıt değerlendirmede RECIST kriterleri 42

Tablo 14. Hastaların demografik ve klinik özellikleri 46

Tablo 15. HCC'de DEB-TAKE sonrası literatürde bildirilmiş sağkalım oranları 60

Tablo 16. HCC'de DEB TAKE sonrası literatürde bildirilmiş tümör yanıt oranları 62

Tablo 17. HCC'de DEB TAKE sonrası literatürde bildirilmiş komplikasyonlar ve toksisiteler 63

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisi 4

Şekil 2. Hepatik arter varyasyonları 6

Şekil 3. En sık karşılaşılan portal ven (PV) varyasyonları 7

Şekil 4. Hepatik venler 8

Şekil 5. USG'de karaciğerinde nodül saptanan sirotik hastalarda tanı algoritması 12

Şekil 6. HCC tedavi yaklaşımı (BCLC evreleme ve tedavi şeması) 23

Şekil 7. Hastaların cinsiyete göre dağılımı 43

Şekil 8. Hastaların etyolojiye göre dağılımı 43

Şekil 9. Evreleme sistemlerine göre hastaların dağılımı 44

Şekil 10. Tüm grubun işlem sonrası Kaplan-Meier sağkalım grafiği 1

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık görülen primer kanseri olup kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer almaktadır. İnsidansı yıldan yıla artış göstermekte ve her yıl 600.000'in üzerinde insanın ölümüne neden olmakta ve genellikle kronik hepatite bağlı siroz zemininde gelişmektedir.

HCC'nin spesifik patogonomik belirtilerinin olmaması ve karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi nedeniyle hastalar daha önceleri ilerlemiş evrelerde tanı almakta idi. Yüksek riskli hastaların tarama ve takip programlarına alınması sayesinde hastalar kansere bağlı semptomlar ortaya çıkmadan, karaciğer rezervi korunmuşken, erken evrelerde tanı alabilmekte, küratif ya da palliyatif sağkalım süresini uzatacak pek çok tedavi seçeneğine sahip olmaktadır. HCC'de kullanılan başlıca tedavi seçenekleri; cerrahi (rezeksiyon, transplantasyon), perkütan ablasyon yöntemleri, transarteriyel tedaviler ve medikal tedavilerdir. Günümüzde vasküler invazyon ya da uzak metastazların eşlik etmediği erken evre küçük boyutlu tümörlerde cerrahi tedaviler (rezeksiyon ve transplantasyon) ve perkütan lokal ablasyon tedavileri küratif tedavi seçenekleridir. Ancak hastaların %30 kadarı tanı anında bu tedaviler için gerekli kriterlere uymaktadır. Bu kriterlere uymayan populasyondan metastazı ve vasküler invazyonu olmayan, karaciğer fonksiyonları korunmuş olanlar için en iyi palliyatif tedavi seçeneği transarterial kemoembolizasyondur (TAKE). TAKE, özellikle inoperatif seçilmiş HCC olgularında destek tedavilere olan üstünlüğünün randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmesinden sonra yaygın olarak kullanıma girmiştir. Transarteriyel tedavilerin HCC'de ki etkinliğinin esası primer olarak karaciğer parankimi ve tümöral dokunun vasküler beslenme farklılıklarına dayanır. HCC yoğun arteriyel beslenen hipervasküler bir tümördür. Normal karaciğer parankimi de büyük oranda portal venden beslenir. Tümörü besleyen hepatik arter dalına kemoterapötik ajan infüzyonu ve takiben tümörü besleyen arterin tıkanması karaciğer beslenmesini etkilemez ya da az oranda etkiler. Böylece tümöre selektif lokal tedavi sağlanır, sistemik toksisite azalır ve normal karaciğer parankimi olabildiğince korunur. Konvansiyonel TAKE'de kullanılan ajanlarda standartizasyon olmamakla birlikte sıklıkla doksorubisin veya sisplatin gibi kemoteropatik ajanların visköz bir emülsiyon (lipiodol) içerisinde intraarteriyel infüzyonunu takiben tümörü besleyen damarın jelatin sponge benzeri embolik ajanlarla tıkanması şeklinde uygulanmaktadır. Bunun sonucunda iskemi ve beraberinde güçlü sitotoksik etki oluşur. Bununla birlikte kullanılan lipiodol hidrofobik ve kemoterapötik

ajan ise hidrofilik özellikte olduğundan oluşan çözelti stabil olmamakta, sistemik dolaşıma hızlı geçmekte bu da sistemik yan etkide artışa ve lokal tümör etkisinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir.

Son dönemde uygulanan kemoterapotik ajanların farmakokinetik etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalarda, kemoterapotik ajana (en sık doksorubisin) bağlanan, kontrollü ve yavaş biçimde intraarteriyel ilaç salınımı yapan mikrosferler (DEB) geliştirildi. Bu mikrosferler kullanılarak yapılan transarteriyel kemoembolizasyon (DEB TAKE) ile kemoterapötik ilaçların yavaş ve kontrollü salınımı sayesinde konvansiyonel TAKE'ye göre daha düşük pik plazma seviyeleri ve dolayısıyla sistemik dolaşıma nazaran daha yüksek oranda ve daha uzun süreli tümöral kemoterapötik ajan konsantrasyonu elde edilebileceği, bununda tümör cevabını arttırırken sistemik yan etkilerin azaltabileceği düşünüldü. Takiben yapılan çalışmalarda DEB TAKE ile konvansiyonel TAKE'ye nazaran doksorubisine bağlı sistemik yan etkide ve karaciğer toksisitesine belirgin azalma olduğu dolayısıyla DEB TAKE tedavisini etkili ve güvenli bir seçenek olduğu bildirilmektedir.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji ünitesinde de DEB TAKE tedavisi 2007'den beri uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; İnoperatif HCC olgularında DEB TAKE tedavisinin etkinliğini (tümör yanıt oranı, sağkalım) ve güvenliliğini değerlendirmektir. Ayrıca hastaların verilerini değerlendirerek yaşın, cinsiyetin, etyolojinin, tümör evresinin (Child-Pugh skoru, Okuda evresi, CLIP, BCLC), hasta performans durumunun, işlem öncesi serum albumin-bilirubin-AFP-PT düzeyinin ve asit varlığının, tümör özelliklerinin (tip, boyut, hacim), eşlik eden kronik hastalığın, işlem sayısı ve tümör yanıt tipinin DEB TAKE sonrası sağkalıma etkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ

Karaciğer, insan vücudundaki en büyük visseral organ olup ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadır (1). Abdominal boşlukta, sağ hipokondriak ve epigastrik bölgede lokalizedir. Karaciğerin diyafragmatik ve visseral olmak üzere 2 yüzü vardır (2). Üst yüzü (diyafragmatik) diyafragmanın alt yüzüne uymakta, alt yüzü (visseral) ise sağda duodenum, kolon, sağ böbrek ve sürrenal ile; solda özefagus ve mide ile komşudur. Posteriorda V.kava inferiora bitişik ve diyafragmaya doğrudan temas halinde bulunan bir alan dışında (area nuda) tamamen periton ile kaplanmıştır. Klasik olarak karaciğerin 4 lobu vardır. Bunlar sağ, sol, kaudat ve quadrat loblardır (3). Fakat geleneksel olmuş bu tanımlama karaciğerin gerçek fonksiyonel anatoini açıklamaktan uzaktır.

2.1.1. KARACİĞER SEGMENTAL ANATOMİSİ

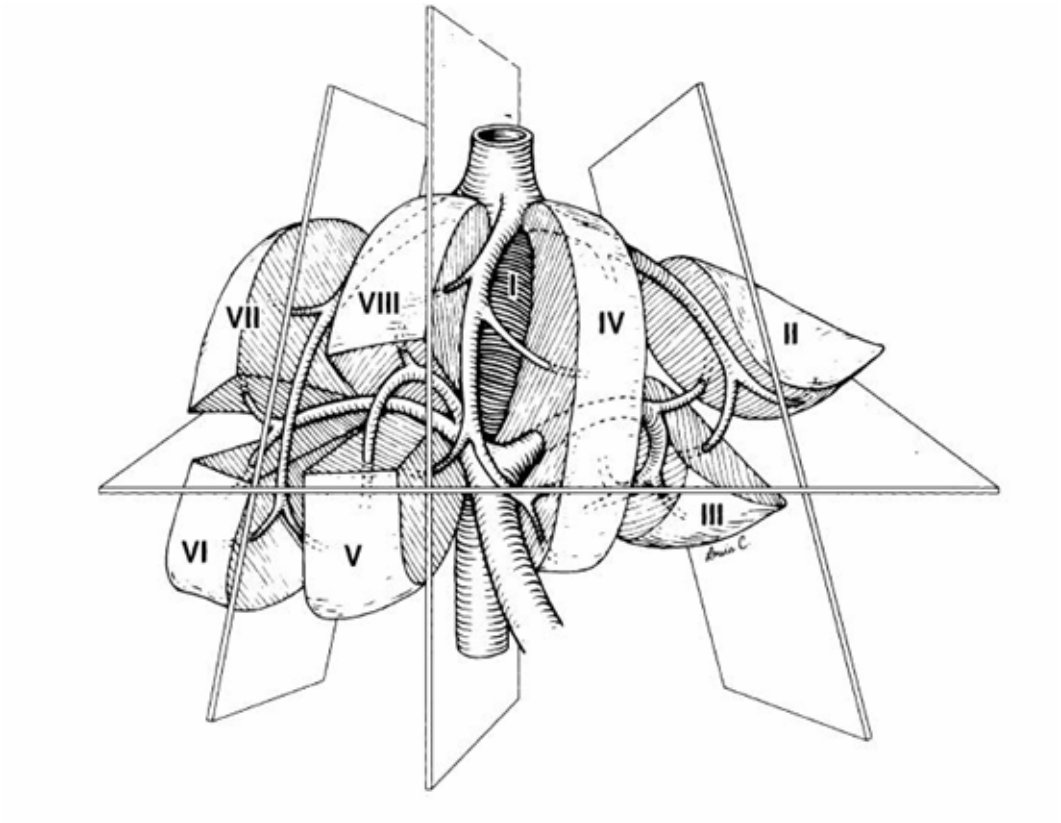
Cantlie'nin 1898 de fonksiyonel olarak sağ ve sol lob ayrımının safra kesesi yatağından v.kava inferiora çekilen hayali bir çizgi (cantlie çizgisi) ile olduğunu ileri sürmesiyle karaciğerin fonksiyonel sınıflandırması gündeme gelmiştir (4). Couinaud'ın 1957 yılında tanımladığı fonksiyonel anatomi tarifi, cerrahi açıdan en uygun segmental anatomi tarifidir ve günümüzde halen kullanılmaktadır. Couinaud tarafından yapılan bu sınıflamaya göre karaciğer; her birinin farklı portal veni, arteriyel beslenmesi ve safra kanalı olan sekiz farklı fonksiyonel segmente ayrılmıştır (Şekil 1) (5). Karaciğeri segmentlere bölerken 4 farklı plan kullanmış; bunlar üç longütidinal (sağ hepatik ven, orta hepatik ven, sol hepatik ven) ve bir transvers (portal ven dallanması) plandır. Üç hepatik venin hizasında bulunduğu hayali çizgiler ile karaciğer dört sektöre ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer Segmentlerinin Hepatik Venlere Göre Ayrımı (Couinaud)

Orta hepatik ven	Sağ ve sol lobu birbirinden ayırır
Sağ hepatik ven	Sağ lobu medial ve lateral sektörlere ayırır
Sol hepatik ven	Sol lobu lateral ve medial sektörlere ayırır

Orta hepatik venin bulunduğu çizgi cantlie çizgisine uyar. Bu çizgi karaciğeri iki yarıma ayırır ki bu yarılar portal, arteryel damarlanma ve biliyer drenaj açısından birbirinden bağımsızdır. Her bir sağ ve sol portal dallar doğrultusunda çizilen hayali transvers hat; 4 sektörü anterior ve posterior olmak üzere ikiye böler. Couinaud

sınıflandırmasında, karaciğer kaudat lobu vasküler ve biliyer sistemi ayrı olan özelleşmiş segment olarak sınıflandırılır. Böylece karaciğeri caudat lob, sağda 4 segment, solda 3 segment olmak üzere 8 segmente ayrılmış olur. Segmentlerin numaralandırılması diyafragmatik yüzde saat yönünde, visseral yüzde saat yönünün tersinedir.



Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisi **(6)**

Bu sınıflama karaciğer lezyonlarının lokalizasyonlarını, major vasküler ve biliyer yapılarla ilişkisini daha net ortaya koyduğu için radyologlar ve cerrahlar açısından çok önemlidir (4).

2.1.2. KARACİĞER VASKÜLER ANATOMİSİ

Karaciğer, kalp debisinin dinlenme halinde yaklaşık %25'ini alan, vaskülaritesi yüksek bir organdır. Karaciğer kanlanması hepatik arter (%30) ve portal ven (%70) vasıtasıyla çift yönlü olmaktadır. Hepatik arter ve portal ven hepatik ven yoluyla sistemik dolaşıma katılmadan hepatik sinüzoidlerde karışırlar (7).

Hepatik arter, portal ven varyasyonlarının özellikle karaciğer cerrahi girişimleri, transplantasyon ve girişimsel radyolojik işlemler öncesi değerlendirmede bilinmesi komplikasyonları asgariye indirmek adına kritik öneme sahiptir.

Noninvaziv kesitsel görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle vasküler varyasyon ve anomaliler rutin incelemelerde daha sık saptanabilmektedir. Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi sistemlerinin geliştirilmesi, beraberinde bilgisayar ve görüntüleme teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde üç boyutlu görüntüleme mümkün olmuştur. Maksimum-intensite projeksiyon, multiplanar rekonstrüksiyon ve "volume rendering" gibi üç boyutlu görüntüleme yöntemleri ile çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi vasküler yapıların ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesini sağlayabilmektedir (8, 9).

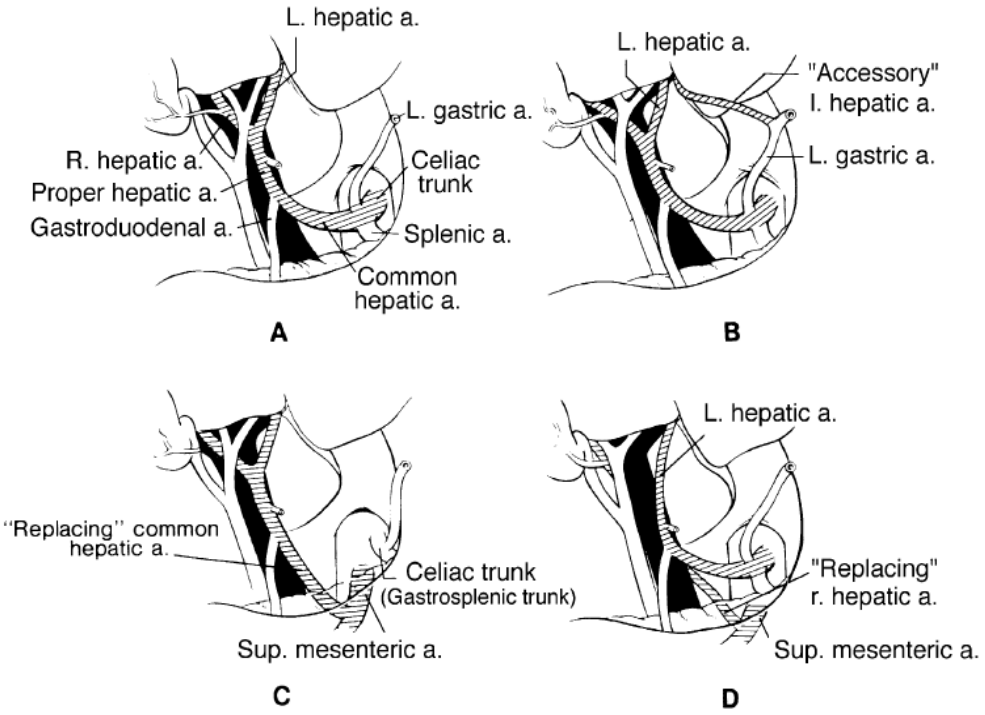
2.1.2.1. Hepatik arter

Çölyak trunkusun bir dalı olan ana hepatik arter (AHA) gastroduedenal arteri verdikten sonra distalde kalan bölümü proper hepatik arter (PHA) olarak adlandırılır. Proper hepatik arter hepatoduodenal ligaman içinde vena porta ve koledok ile birlikte uzanır. Proper hepatik arter daha sonra sağ lobu besleyen sağ hepatik arter (RHA) ve sol lobu besleyen sol hepatik arter (LHA) olmak üzere iki dala ayrılır. Medyan hepatik arter olarak da adlandırılan segment 4 arteri (Sg4A) ise sol hepatik arterin bir dalıdır. Klinik olarak birçok olguda bu tanımlanan anatominin geçerli olmadığı varyasyonların sık görüldüğü belirtilmektedir. Hepatik arter varyasyonları Michels tarafından sınıflandırılmıştır (10)(Tablo 2).

Tablo 2. Hepatik arter varyasyonları için Michels sınıflaması

TİP	TANIM
1)	A. Hepatika propia, common hepatik arterden ayrılır, Sağ ve sol hepatik arter olmak üzere 2 dala ayrılır (normal anatomi)
2)	Replase sol hepatik arter (sol gastrik arterden)
3)	Replase sağ hepatik arter (superior mezenterik arter (SMA) den)
4)	Replase sağ + sol hepatik arter (tip2+3)
5)	Aksesuar sol hepatik arter (sol gastrik arterden)
6)	Aksesuar sağ hepatik arter (SMA'dan)
7)	SMA'dan aksesuar sağ hepatik arter ve sol gastrik arterden aksesuar sol hepatik arter (Tip5+6)
8)	Replase sağ hepatik ve aksesuar sol hepatik arter veya aksesuar sağ hepatik ve replase sol hepatik arter
9)	Ana hepatik arter SMA'dan
10)	Ana hepatik arter sol gastrik arterden
11)	Diğerleri

Son yıllarda yayınlanmış makalelerde Michel sınıflandırmasının modifikasyonları da kullanılmaya başlanmıştır (11). Bunlardan en sık karşımıza çıkan hepatik arter orijin varyasyonları şekil 2'de gösterilmiştir (12).



Şekil 2. Hepatik arter varyasyonları

(A) ‘‘Normal’’ hepatik arter çölyak trunkustan çıkıyor.

(B) ‘‘Aksesuar’’ sol hepatik arter sol gastrik arterden çıkıyor.

(C) ‘‘Replase’’ ana hepatik arter superior mezenterik arterden çıkıyor.

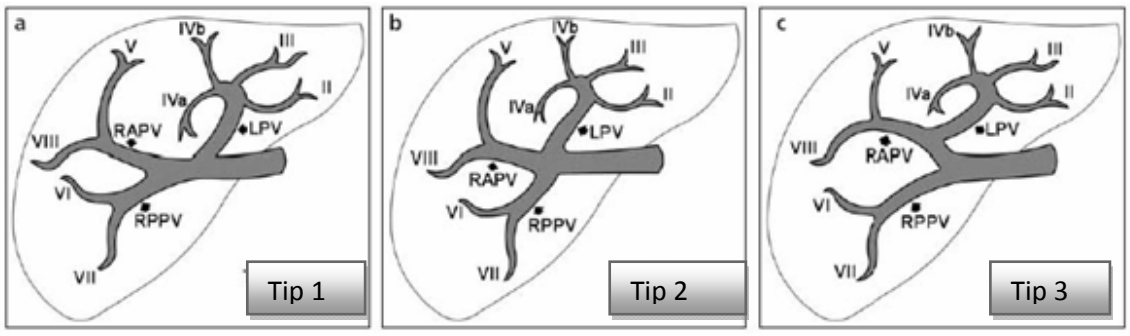
(D) ‘‘Replase’’ sağ hepatik arter süperior mezenterik arterden çıkıyor.

2.1.2.2. Portal Ven

Splenik ven, superior mezenterik ven ile pankreas boynu hizasında, lomber birinci ve ikinci vertebra seviyesinde birleşir ve inferior mezenterik ven değişik lokalizasyonlarda bu venlere katılır. Bu üç venin birleşmesi ile portal ven oluşur. Portal hilusta ana portal ven olarak ilerlerken intrahepatik olarak sağ portal ven (RPV) ve sol portal venlere (LPV) ayrılır. RPV, LPVden geniş olup, anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Anterior dalı ön abdomen duvarına oldukça yakın ve paralel bir seyir göstermektedir. Diyafragmaya yaklaştıkça çapları küçülür. RPV sağ lob ve kaudat lobun lateral yüzünü besler. LPV transvers olarak sola doğru seyir gösterir ve önce medial kaudat lob dalını verir. Daha sonra ligamentum teres fissürüne doğru anteriora yönelir ve sol lobun lateral ve medial segmentlerine dallar verir. Portal ven karaciğere gelen kanın %70'ini (1000–

1200 ml/dakika) taşır. Portal ven kanı oksijen içeriği bakımından nispeten yetersiz olmasına rağmen akım miktarının hepatik arterden fazla olması nedeniyle karaciğerin oksijen gereksiniminin çoğunu karşılar.

Portal ven varyasyonları hepatik arter varyasyonlarına oranla daha az görülmektedir. Toplumun en az %80'inde görülen, ana portal venin RPV ve LPV'ye bifurkasyonu klasik anatomiyi temsil etmektedir (Şekil 3-a). Nadir görülen varyasyonlar trifurkasyon (Şekil 3-b), MPV kökenli sağ posterior portal vendir (Şekil 3-c). (8, 9, 13).



Şekil 3. En sık karşılaşılan portal ven (PV) varyasyonları

(a) Ana portal ven normal (klasik) dallanma örneği (tip 1)

(b) Trifurkasyon (tip 2)

(c) Sağ posterior portal ven ana portal venden çıkan ilk dal olarak (tip 3) izlenmektedir

(LPV = Sol portal ven, RPV = sağ portal ven, RPPV = sağ posterior portal ven, RAPV = sağ anterior portal ven)

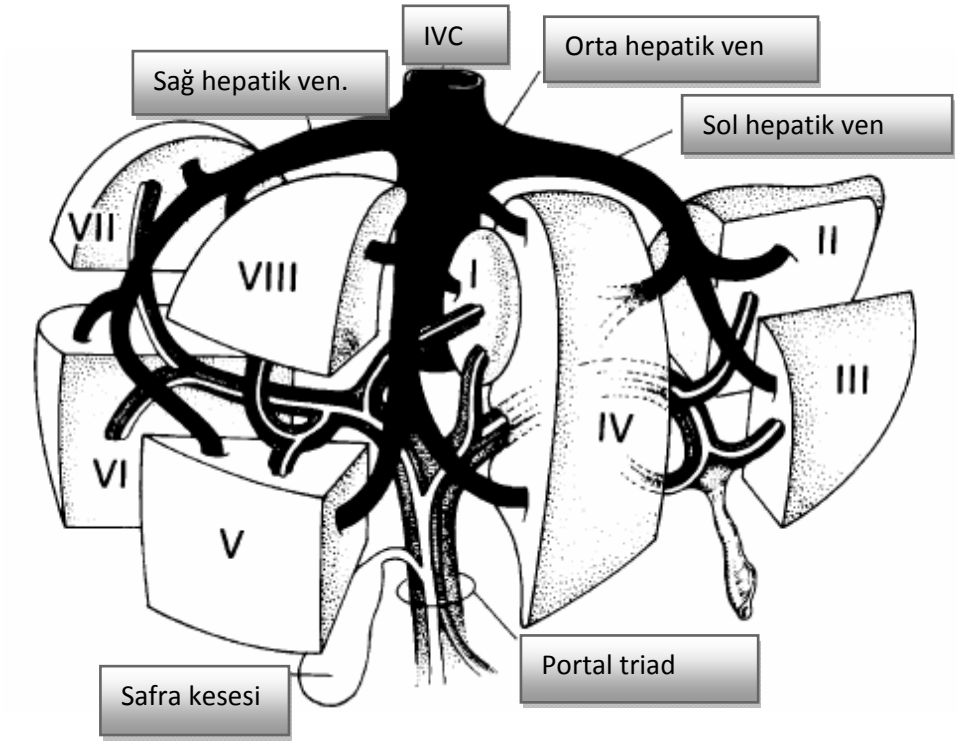
2.1.2.3. Hepatik Ven

Genellikle, sağ, orta ve sol olmak üzere toplam üç adet hepatik ven bulunmaktadır. Hepatik venler karaciğerin üst kesiminde posteriorda, oblik bir açı ile direk vena kava inferiora (IVC) dökülür.

Sol hepatik ven (LHV) ve orta hepatik venden (MHV) daha büyük olan sağ hepatik venin (RHV) ekstrahepatik seyri kısa olup yaklaşık 1 cm'dir. LHV ve MHV IVC'ye ayrı ayrı dökülebilse de, genellikle kısa bir ekstrahepatik segmentten sonra birleşerek ortak venöz trunkus oluşturur. Bu trunkus yaklaşık 2 cm uzunluğunda olup inferior vena kavanın anterior yüzünün soluna geçerek IVC'ye dökülür.

Sağ hepatik ven, KC'in 6 ve 7 numaralı segmentlerinin tamamını 8 ve 5 numaralı segmentlerinin ise bir bölümünü drene etmektedir. Orta hepatik ven KC'in 5, 8 ve 4

numaralı segmentlerinin büyük bölümünü drene etmektedir. Sol hepatik ven ise KC'in 2 ve 3 numaralı segmentlerinin tamamını 4 numaralı segmentin ise küçük bir bölümünü drene etmektedir. l numaralı segmentin (kaudat lob) venöz drenajı ise bir veya iki tane dominant ve daha küçük venler ile direk olarak İnferior Vena Kava (IVC)'ya olmaktadır (Şekil 4) (12).



Şekil 4. Hepatik venler

Hepatik venöz sistemde varyasyonlar oldukça sık görülmektedir. Hepatik venler değişik sayıda ve pozisyonda görülebilmektedir **(9).**

2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

2.2.1.HEPATOSELLÜLER KARSİNOMUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ

Hepatosellüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık (%70-85) görülen primer kanseridir (14). HCC, en sık görülen kanserler arasında 7. sırada ve kansere bağlı ölümlerde 3.sırada yer almaktadır (15). HCC nedeniyle her yıl yaklaşık 600.000 kişi kaybedilmektedir (14) (16). 2008 yılında 748.300 yeni HCC vakası ve 695.900 HCC'ye bağlı ölüm bildirilmiştir (17).

HCC genellikle (%70–90) kronik karaciğer ve siroz zemininde gelişir (18). Dolayısıyla siroza yol açan en sık nedenler HCC'nin ana risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında Hepatit B ve Hepatit C virüs (HBV ve HCV) kronik

enfeksiyonları en büyük orana sahiptir. Dünya genelinde HCC vakalarının %50–%80'lik kısımından HBV, %10-25'lik kısmından HCV enfeksiyonu sorumludur (14). HCC vakalarının dünya genelinde %75, gelişmekte olan ülkelerde %85'ten fazlasında bu iki viral ajanın sorumlu olduğu bulunmuştur. HCC riski kronik HBV taşıyıcılarında ortalama 100 kat, kronik HCV taşıyıcılarında ise ortalama 17 kat artmaktadır (18). HCC'nin diğer başlıca risk faktörleri içinde aşırı alkol tüketimi, karsinojenler (aflatoksin, siderozis, androjen alımı, thorotrast), metabolik bozukluklar (alfa–1 antitripsin eksikliği, herediter hemokromatozis, galaktozemi, glikojen depo hastalığı tip1, wilson hastalığı, tirozinozis), obezite ve alkolik olmayan yağlı karaciğer yer almaktadır (14,19).

HCC insidansı dünyada bölgelere göre farklılık göstermektedir. Dünya genelinde HCC olgularının büyük çoğunluğundan kronik hepatit B ve C enfeksiyonu sorumlu olması nedeniyle HCC'nin jeografik bölgelere göre dağılımındaki farklılık ile o bölgede olası hepatit virüslere (özellikle HBV) maruziyet paralellik göstermektedir (20). HCC olgularının % 82'si, Asya ve Avrupada gelişmekte olan ülkelerde (% 55'i Çin'de) ortaya çıkmaktadır (21). Bu bölgelerde HCC olgularının %40 ila %90 arasında kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Amerika ve Avrupada HCC insidansı daha düşüktür ve buralarda olguların 2/3 kadarı kronik hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (23). Ülkemiz orta riskli ülkeler arasında yer almakta olup 2003 Sağlık Bakanlığı rapolarına göre HCC insidansı 0,83/100.000'dir. Ülkemizde yapılmış 207 HCC vakasını içeren bir araştırmada etyolojide en sık HBV enfeksiyonu (%56), ikinci sırada ise HCV enfeksiyonu (%23,2) bulunmuştur (24). 1994-2000 tarihleri arasında ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise karaciğer sirozunda HCC prevalansı %13 olarak bulunmuştur (25). Batı ülkelerde son dönemde artan HCV prevalansına paralel olarak HCC insidansında da hızlı bir artış görülmektedir. Batı ülkelerinde HBV enfeksiyonu özellikle adölesan, erken erişkin dönem ve sonrasında kazanılmakta, HCC nadiren 45 yaş altında görülmekte olup insidansı yaş ile birlikte artmaktadır (26,27). Özellikle 65 yaş üstündekilerde en yüksek prevalansa ulaşmaktadır (19).

2.2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA KLİNİK BULGULAR

Tanı esnasında HCC hastaları kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili semptomların haricinde asemptomatiktir. Yüksek riskli populasyonlarda HCC taraması yapılmaya başlandıktan sonra tanı alan asemptomatik hasta sayısı oldukça artmıştır. İlerlemiş hastalıkta karın ağrısı, kilo kaybı, subkapsüler kitleye bağlı plörotik göğüs ağrısı veya

uzak metastaza bağlı kemik ağrısı görülebilir. HCC gelişimi sonucu fonsiyonel karaciğer dokusunda belirgin azalma ya da portal vende invazyon olduğu durumlarda karaciğer fonksiyonlarının hızlı bir şekilde bozulma görülebilir.

Asit gelişimi, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması, sarılık ve hepatik ensefalopati HCC açısından şüphe uyandırmalıdır. HCC rüptürüne bağlı intraabdominal hemoraji veya paraneoplastik sendrom nadir görülür. Fizik muayenede spider anjiyom, sarılık, jinekomasti, palmar eritem, asit ve kaput medusa gibi siroz veya portal hipertansiyon bulgularına rastlanılır. Laboratuar bulguları genellikle non-spesifiktir. Anemi, trombositopeni, ve anormal karaciğer fonksiyon testleri sıklıkla mevcuttur (27).

2.2.3. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA TARAMA VE TAKİP

HCC tanısı spesifik patogonomik belirtilerinin olmaması ve karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi olması nedeniyle gecikmekte ve hastalar ileri evrelerde tanı almakta, dolayısıyla hastaların çoğu tanı esnasında küratif tedaviler açısından geç kalmaktadırlar (28). Tanı sonrası sağkalım ortalama 6 ile 20 ay arasında değişmektedir. Büyük tümör boyutu, vasküler invazyon, fonksiyonel statünün kötüleşmesi ve nodal metastazlar kötü prognozun göstergesidir (29,30).

HCC gelişimi açısından yüksek riskli hastalar takip (surveillance) programına alınmalıdırlar. Burada amaç HCC'de erken tanı ve tedaviye olanak sağlayarak mortaliteyi azaltmak ya da sağkalım süresine anlamlı katkı sağlamaktır.

2010 da güncellenen AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) rehberine göre tarama ve takip (surveillance) gerektiren hasta grubu Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tarama ve takip önerilen hastalar (AASLD 2010) (31)

HBV taşıyıcıları
≥40 yaş Asyalı erkekler
≥50 yaş Asyalı kadınlar
Ailesinde HCC olanlar
Tüm sirozlu hastalar
Afrikalılar, Kuzey Amerikalı zenciler
Siroz hastaları (HBV dışı)
Hepatit C
Genetik Hemakromatozis
Evre 4 Primer Biliyer Siroz
Alkolik karaciğer sirozu

HCC taramasında serolojik testler ve radyografik yöntemlerden faydalanılır.

2.2.3.1. HCC taramasında Serum Markerler

HCC'de sıklıkla marker olarak AFP değerlerine bakılmaktadır. Serum AFP değerinin sirozlu hastalarda yükselmesi HCC gelişimi açısından önemli olabilir. Yüksek riskli hastalarda serum AFP değerinin >500 ng/ml olması (normal laboratuar değeri 10-20 ng/ml) HCC açısından kesin tanı olarak kabul edilse de AFP değeri düşük olan hastalarda tarama amaçlı yapılan incelemeler sonucu HCC saptanabilmektedir (32).

AFP'nin özellikle tedaviye en etkin cevabı veren erken evre HCC olgularının tanısında yetersiz sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca intrahepatik kolanjiokarsinoma (ICC) ve kolon kanser metastazlarında da AFP'nin yükselebileceği ve dolayısıyla AFP'nin HCC için düşünüldüğünden daha düşük spesifik bir test olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple radyoloji ve histopatolojiye dayalı HCC tanısı daha doğru olacaktır (31). Bazı yeni serum markerleri, örn. des-gamma-carboxy prothrombin (DCP), ısı şok proteinleri HCC tanısında tek başına veya AFP ile birlikte kullanılmaktadır. Ancak DCP ile yapılan çalışmalarda bu serum markerin HCC taramasında düşük sensitiviteye sahip olduğu belirtildi (33). Son dönemde HCC tanısında glikolize AFP'den(AFP-L3) ve / veya AFP-L3'ün AFP'ye oranından (AFP-%L3) faydalanılabileceği bahsedilmektedir (34). HCC'de araştırma aşamasında olan diğer markerler de (örn., Tumor-associated isoenzymes of gammaglutamyltranspeptidase, Urinary transforming growth factor-beta-1, Serum alpha-L-fucosidase activity) mevcuttur (35).

2.2.3.2. HCC taramasında Radyoloji

HCC taramasında en sık kullanılan radyolojik yöntem USG olup sensitivitesi %65-80'lerdedir (36).

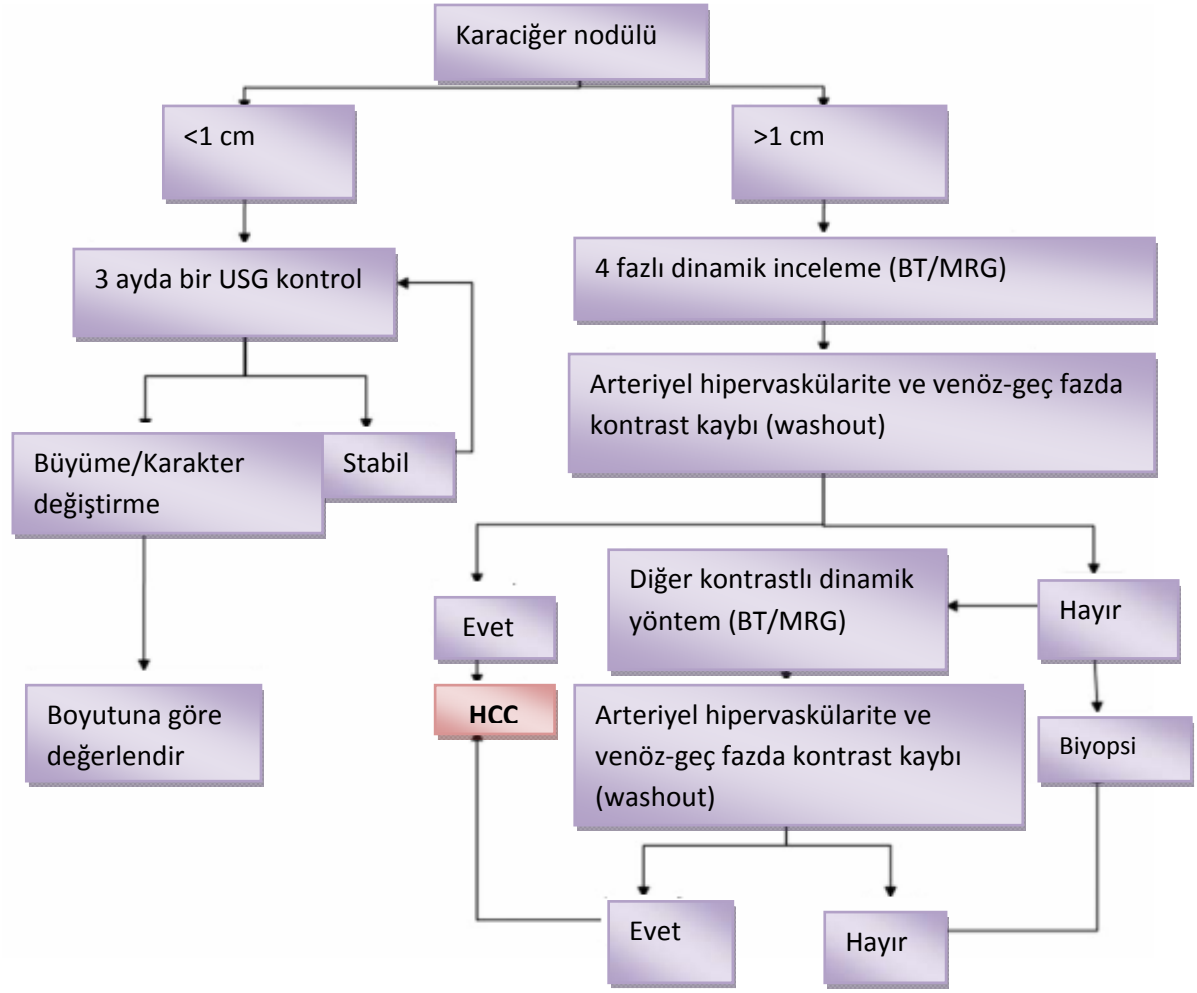
AASLD'nin bir önceki (2005) rehberinde yüksek riskli populasyona takip amaçlı 6 ayda bir ultrasonografi incelemesi ve AFP bakılması önerilmekteydi. Ancak yapılan çalışmalarda HCC'nin etkin tarama ve tanısında AFP'nin yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı gösterildi (37). Ayrıca AFP'nin USG ile kombine edilmesiyle HCC tesbit oranı arttırmakla birlikte maliyeti ve yanlış pozitif oranını da arttırdığı gösterilmiştir (38). 2010'da güncellenen AASLD rehberinde HCC gelişimi açısından yüksek riskli olan populasyona 6 ay aralıklarla sadece ultrasonografik görüntüleme yapılması önerilmektedir.

Sirotik, yağlı karaciğeri olan obez hastaların USG ile değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Bazı araştırmacılar HCC'de tarama amaçlı BT kullanılmasını

önermektedirler (39). Ancak BT'de yüksek radyasyon maruziyeti ve uzun dönemde potansiyel karsiyogenezis riski tarama yöntemi olarak kullanımını sınırlandırmaktadır (40).

2.2.4. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA TANI ALGORİTMASI

HCC tanısında temel olarak radyoloji, biyopsi ve AFP serolojisinden faydalanılır. Kronik karaciğer hastalığı (kronik viral hepatit, veya herhangi bir nedenli siroz) olan hastalarda tarama amaçlı yapılan tetkiklerde veya rastlantısal olarak karaciğerde kitle saptanması durumunda kitlenin boyutuna göre bir tanı algoritması oluşturulmuştur (Şekil 5).



Şekil 5. USG'de karaciğerinde nodül saptanan sirotik hastalarda tanı algoritması

Takip amaçlı yapılan ultrasonografide, <1 cm çapında nodülün saptanması durumunda, 3 ve 6 ay aralıklarla ultrasonografik takip gerekmektedir. 2 yıllık takip sonucunda kitle boyutunda değişiklik yoksa hasta tekrar rutin takip programında izlenmelidir.

Sirotik karaciğerin USG taramasında ortaya çıkan >1 cm çapında nodül saptanması durumunda ileri tetkik amaçlı 4-fazlı çok kesitli dinamik BT taraması ya da dinamik kontrastlı MRG yapılmalıdır. Eğer lezyon HCC açısından tipik özelliklere (arteriyel fazda hipervasküler, portal veya geç fazda kontrast kaybı (wash-out)) sahip ise HCC tedavisine başlanmalıdır. Eğer bulgular HCC ile uyumlu değilse diğer kontrastlı modalite uygulanmalıdır veya lezyondan biyopsi alınmalıdır.

Küçük lezyonlardan elde edilen biyopsi örnekleri deneyimli patoloji uzmanları tarafından incelenmelidir. Arada kalınan şüpheli dokular tanısal doğruluğu arttırma adına CD34, CK7, glypican 3, HSP-70 ve glutamin içeren mümkün olan tüm markerlerle boyanmalıdır.

Eğer biyopsi sonucu negatifse lezyon 3-6 ay aralıklarla takip edilmelidir. Bu sürede nodül kaybolabilir, büyüyebilir ve tipik HCC özelliklerini gösterebilir. Eğer lezyon büyür ancak tipik HCC görünümü vermezse biyopsinin tekrarı önerilir (31).

2.2.5. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

HCC'de görüntülemede amaç lezyonu tesbit etmek, karakterize etmek ve kitle sayısı, boyut, lokalizasyon, vasküler yapılarla ilişki gibi özellikleri değerlendirerek tedavi seçenekleri için yol göstermektedir (41).

2.2.5.1. Ultrasonografi (USG)

Karaciğer sirozu bulunan yüksek riskli hastalarda uzun yıllardır ultrasonografi AFP ile birlikte temel tarama yöntemini oluşturmaktadır (42). Son yıllarda dijital teknoloji ve yeni yazılımlardaki ilerlemeye paralel olarak USG'de görüntü kalitesi ve rezolüsyonu belirgin artmıştır. Bu sayede karaciğer parankimindeki ince değişikliklerin ve küçük nodüllerin tesbiti daha kolaylaşmıştır. Doku Harmonik Görüntüleme (THI) gibi yeni teknikler sayesinde USG'de görüntü kalitesi artmış ve artefaktlar azalmıştır (43). USG'nin HCC tesbitindeki sensitivitesi ve spesitivitesi gözlemci tecrübesi, hasta vücut yapısı, nodül boyutu ve kaba parankim gibi zemin özelliklerine bağlı farklılıklar göstermektedir (44).

Tarama testi olarak değerlendirildiğinde USG'nun sensitivitesi %65-80, spesifitesi %90'ın üzerindedir (29). Yapılan çalışmalar tümör büyüklüğü arttıkça USG sensitivitesinin arttığını göstermektedir. Buna göre çapı 1 cm'in altında olan tümörler için sensitivite %42 iken, daha büyük tümörler için %95'e kadar çıkabilmektedir (45).

HCC'nin sonografik görünümü hipoekoik ile hiperekoik arasında değişebilmektedir. Bazende mikst ekojenitede olabilmektedir. Beş cm'den küçük tümörlerün çoğu genellikle nekroz alanları göstermeyen, karaciğer parankimine göre hipoekoik lezyonlar şeklinde izlenirler (46). Bu tür küçük tümörlerde, fibröz kapsüle karşılık gelen, ince ve hipoekoik bir peritümöral halo sık görülür (47). Zaman içinde tümörün boyutunun artması ile birlikte, nekroz ve fibrozise bağlı USG görünümü kompleks ve heterojen bir karakter kazanabilir. HCC'ler içinde kalsifikasyon nadir olmakla birlikte görülebilmektedir (48). Nadiren küçük HCC'ler yağlı metomorfoza bağlı hiperekojen görülebilir ve hemanjiomu taklit edebilir. Boyutça büyük olanlar genelde mikst bir ekojenite sergilerler. Sirotik bir zeminde karaciğer parankimi kaba ve nodüler görünümde olabileceği için küçük HCC odakları USG ile saptanamayabilir. Bu durumda BT ve MRG gibi yöntemler tanıda daha başarılı sonuçlar vermektedir.

USG ile saptanabilen intrahepatik venöz trombozlar, dilate intrahepatik safra kanalı varlığı belirgin kitle varlığı gösterilemese de kitle açısından şüphe uyandıracak bulgulardır (49). Sonografik olarak portal vende tümöre bağlı trombozun saptanmasında Doppler USG ile yapılan çalışmalarda sensitivite %92'ye, spesifite %100'e çıkmaktadır (50). Vasküler invazyon ise renkli Doppler USG ve B-mod USG ile yeterli derecede değerlendirilebilir. Hepatik, portal venlerde ve VKİ'da tümör trombüsü araştırılır. Trombus içerisinde neovasküleritenin görülmesi HCC için tanısaldır. HCC'de portal venöz invazyon daha sık karşılaşılmakla birlikte, hepatik venöz invazyonun varlığı HCC tanısında daha spesifiktir. Tümör vaskülaritesi de renkli Doppler ve Power Doppler USG ile değerlendirilir. Afferent ve efferent tümör damarlarında devamlı arteriyel pulsatil akım izlenmesi ve hepatik tümör indeksinin (tümör pik sistolik hızı/sağ veya sol hepatik arter pik sistolik hızı) 1'in üzerinde olması HCC ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır (45). Ancak özellikle derin yerleşimli nodüllerdeki küçük damarlara ait zayıf akımlarda sinyal alınamayabilir. Günümüzde ultrasonografi, kontrast ajanların kullanıma girmesiyle birlikte daha da etkin hale gelmiştir. Bu yöntemle tümör vaskülaritesi daha net değerlendirilmektedir. Bu teknik şu an pek çok ülkede HCC'yi benign lezyonlardan ayırt etmede kullanılmaktadır (51).

Son dönemde geliştirilen USG elastografi tekniği ile de HCC nodüllerini diğer lezyonlardan ayırt etme adına ümit verici sonuçlar alınmaktadır (52).

Hemanjiom, lipom, anjiyomyolipom gibi fokal kitleler USG'de genellikle karakteristik görünüme sahip olup normal karaciğerde yüksek oranda tanı almaktadırlar. Siroz ya da malignite hikâyesi olmayan hastada keskin sınırları olan, 3 cm'nin altındaki hiperokoik

homojen lezyonlar benin kabul edilir. Sirotik olmayan, başka malignitesi olmayan hastada USG'de insidental olarak bulunan benign karakterde, hiperekojen görünümdeki lezyonun malign olma ihtimali %1'in altındadır. Genelde bu hastalarda takibe gerek yoktur. Ancak bilinen sirozu olan hastalarda görülen hiperekoik lezyonların ancak %50'si hemanjiomdur (53). Fokal nodüler hiperplazi (FNH), adenoma, displastik nodüller gri skala ve Doppler USG'de HCC ile örtüşen özelliklere sahiptir. Displastik nodül ile HCC ayrımı USG'de zordur.

2.2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Günümüzde pek çok merkezde kronik hepatit ya da sirozu olan hastaların takibinde ilk kullanılan yöntem USG incelemesidir. USG'nin uygulanamadığı veya USG'de karaciğerde lezyon saptanan olgularda ayırıcı tanıda bilgisayarlı tomografi ek bilgiler sağlamaktadır (54). BT, özellikle çok dedektörlü BT'nin ve fazlı dinamik görüntülemenin günlük kullanıma girmesinden sonra HCC taramasında ve tanısında giderek artan bir öneme sahip olmuştur. HCC kanlanmasını hepatik arterin sağlaması nedeni ile bu lezyonlar hepatik arterial fazda hipervasküler, ancak geç fazlarda erken kontrast bırakmasına (washout) bağlı olarak portal ven yoluyla beslenen karaciğer parankimine göre hipodens izlenirler. Bu görünüm HCC için yüksek oranda spesifiktir (55).

HCC lezyonları genelde soliter kitle veya kapsüllü, düzgün sınırlı, nekroz içeren, hipervasküler dominant kitle ve satelit nodüller şeklinde görülmekle birlikte; multifokal kitle veya difüz infiltran kitle şeklinde de görülebilmektedir (56).

HCC histolojik tümör evresine ve altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak değişik vaskülarite paternleri gösterebilir. Büyük tümörlerin sınırları küçük tümörlere oranla daha belirgindir (32,57). BT'de erken arteriyel fazda lezyonun arteriyel yapısı daha net anlaşılırken geç arteriyel fazda lezyonun sınırları daha net görülmektedir. Bununla birlikte hastanın fiziksel yapısı, kardiyovasküler durumu gibi hepatik arteriyel faz zamanlamasını etkileyen pek çok değişkene bağlı olarak küçük tümörlerin görüntülenmesinde bazı sıkıntılar yaşanmaktadır (58).

Küçük çaplı HCC'lerın saptanmasında dinamik çok kesitli BT (ÇKBT) ile kontrastlı dinamik faz MRG'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ÇKBT ile tümörler %97,5-97,6 oranında tesbit edilirken bu oran MRG'de %90,7-94,7 olarak bulunmuştur. 1cm'den küçük tümörlerde ise (ÇKBT'de %90-95 iken MRG'de %70-85) bu fark daha da belirginleşmiş. Dolayısıyla sirozu ya da kronik hepatiti olan hastalarda küçük çaplı

HCC'lerin erken tanısında ÇKBT ile yapılan görüntülemenin daha faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (59).

Günümüzde pek çok merkez HCC'nin BT ile değerlendirilmesini 3 ya da 4 fazlı dinamik inceleme ile yapmaktadır.

Dinamik incelemenin tanıya katkıları şu şekilde tanımlanmaktadır:

a) Her ne kadar tipik HCC arteriyel fazda kontrastlanıp portal ya da geç fazda kontrastını bıraksa da bazı hipovasküler HCC'ler portal fazda arteriyel faza göre daha iyi görülebilmektedir.

b) Portal-venöz faz; portal ven trombozunun gösterilmesi, tümörlerin vasküler yapılardan ayırt edilmesi, varis ve şantların tanımlanmasında önemlidir.

c) Lipiodol ile kemoembolizasyon yapılmış hastalarda nüksü temsil edebilecek kontrastlanmanın anlaşılabilmesi için bazal prekontrast görüntülere gereksinim duyulmaktadır.

d) Parankime göre dens görünümde olan siderotik rejenerasyon nodüllerinin arteriyel fazda kontrastlanan HCC lezyonundan ayırt edilmesi için de kontrastsız görüntüler gereklidir.

e) Tümörün fibröz kapsülü kontrastsız görüntülerde çevre parankime göre hipodens olup, arteriyal safhada kontrastlanması belirgin değildir. Portal ve geç fazda yavaş ve devamlı tarzda kontrast tutar. Geç fazda fibröz kapsülde kontrastlanma mevcuttur. Bu yüzden fibröz kapsülü en iyi değerlendirmesi geç faz görüntülerle olmaktadır(41,60).

2.2.5.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Günümüzde donanım ve yazılımlardaki hızlı ilerlemeler sayesinde MR'de yüksek temporal ve uzaysal çözünürlüklü görüntüler elde edilmekte ve HCC tanısında abdominal MRG'nin önemi artmaktadır (45).

MRG'nin HCC lezyonu saptamadaki sensitivitesi lezyonun büyüklüğüne göre değişiklik gösterir. Buna göre 2 cm'in altındaki lezyonlar için sensitivite %30 iken, daha büyük lezyonlar için %95 kadardır. MRG ayrıca lezyonun iç yapısının değerlendirilmesinde, lezyon sınırlarının belirlenmesinde ve intrahepatik vasküler invazyonun araştırılmasında oldukça faydalıdır (61). Karaciğerin en sık karşılaşılan lezyonları olan hemanjiomlarla ayırıcı tanının yapılabilmesi için kullanılacak en iyi görüntüleme yöntemidir (49).

HCC T2 ağırlıklı (T2A) serilerde hiperintens olarak izlenmekte olup T1 ağırlıklı (T1A) serilerde hipo, izo ya da hiperintens olarak izlenebilir. Az sayıda HCC lezyonunda

yağ içeriği olması nedeniyle genelde in-out faz görüntülemede belirgin sinyal kaybı gözlenmez. Dinamik incelemenin BT'de olduğu gibi MR'de de kritik önemi vardır. Tanı için arteriyel fazda hipervasküler portavenöz-geç fazda kontrastını kaybeden (washout) lezyon görüntülenmelidir (62). İstisna olarak bazı küçük-iyi differansiye HCC'ler ve bazı displastik nodüller portal fazda perfüze olmakta olup arteriyel fazda atlanabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) bulgular değişkendir. Histolojiye bağlı olarak iyi differansiye tümörler sıklıkla izointens iken kötü differansiye tümörler sıklıkla hiperintens görünümdedirler (63).

Siroz ilişkili HCC nodülerinin değerlendirilmesinde 3 tip MR kontrast ajanı mevcuttur. Bunlar Gadolinyum şelat tarzı ektraselüler ajanlar, hepatositler yoluyla safraya ekskrete olan hepatosit spesifik ajanlar ve süperparamanyetik demir oksit partikülleridir (SPIO). Gadolinium şelatlar tümör vaskülaritesi hakkında bilgi veren ekstraselüler kontrast maddedir. Hepatosit-spesifik ajanlar kontrast verilmesini takiben belirli bir süre sonra hepatosellüler kitle değerlendirmede faydalıdır. SPIO partikülleri T2* kısalmasına (koyulaşma) ve rejeneratif nodüllerde, bazı displastik nodüllerde, çevre karaciğer parankiminde sinyal kaybına neden olmaktadır. HCC çoğunlukla Kuppfer hücresi içermediğinden SPIO partiküllerini alamaz ve bu yüzden karaciğer parankimine göre hiperintens görülür. Hepatosit spesifik ajanlarının kullanımından sonra SPIO'lar önemini kaybetmiştir. Rejeneratif nodüller MR'da arteriyel fazda kontrast tutmaz. Fibröz stroma ile çevrili normal karaciğer dokusu içerdiklerinden T1AG ve T2AG'de seçilemezler. Nadiren T1AG'de çevre karaciğer parankime göre hiperintens olabilirler (64). Displastik nodüller de genellikle komşu karaciğer dokusu ile T1AG ve T2AG'de izointenstir. Bazı displastik nodüller bakır içeriğinden dolayı T1AG'de hiperintenstir. Siderotik nodüller T1AG veT2AG'de çevre parankime göre hipointenstir. Düşük gradeli displastik nodüller portal ven vasıtasıyla beslenir ve arteriyel fazda parankim ile izointenstir. Kanlanmasını daha çok arteriyel yolla almaya başlayan bazı yüksek grade displastik nodüllerin sinyal özellikleri HCC nodüllerine benzer. Bazende rejeneratif ya da displastik nodülde infarkt gelişir ve T2AG'de yüksek sinyal intensitesinde görülen bu lezyonlar HCC ile karışabilir (65).

2.2.5.4. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi (RG)

Radyonüklid Görüntüleme temel olarak karaciğeri etkileyen patolojilerin fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini yansıtır. Anatomik bilgiden çok fizyoloji hakkında bilgi verir. Bu nedenle RG ile radyolojik incelemeler birbirini tamamlar. Karaciğerin sintigrafik

incelemesinde Tc-99 sülfür kolloid (SC) kullanılır. İntavenöz enjeksiyonun ardından kolloid partikülleri fagositoz ile retiküloendotelyal sistem hücreleri (karaciğer kupffer hücreleri, dalak sinüzoidleri ve kemik iliği retiküler hücreleri) tarafından alınır. Enjekte edilen dozun % 80-90'ı karaciğerde, % 5-10'u dalakta, kalanı ise kemik iliğinde tutulur. Standart görüntüleme protokolünde enjeksiyondan 15 dakika sonra karaciğerin 4 yönlü planar görüntüleri alınır. Normalde karaciğer ve dalakta homojen görünüm izlenir. Vaskülarizasyon ya da fagositik aktivitenin bozukluğunda SC uptake kapasitesi bozulur ve normal dokuya göre aktivite tutulmaz. Yer kaplayan fokal lezyonlar multipl ya da soliter fotojenik defektler şeklindes izlenir.

Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında RG'nin sensitivitesi 70-85 iken, spesifitesi oldukça düşüktür (66).

Günümüzde karaciğer sintigrafisi ağırlıklı olarak fokal nodüler hiperplazi ile karaciğer hücreli adenomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunun dışında en önemli kullanım alanı karaciğer hemanjiomlarında çok yüksek tanı değeri olan eritrosit işaretli incelemelerdir (67).

2.2.5.5. Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)

Genellikle 18 flourodeoxyglucose (FDG) ile yapılan PET incelemesi metastaz tesbitinde çok sensitif bir yöntem olmakla birlikte HCC tanısında yeterince güvenilir değildir (özellikle iyi differansiye HCC). Khan ve arkadaşları (68) 20 hastada yapılan çalışmada HCC tanısında FDG-PET'in sensitivitesi %55, BT'nin sensitivitesi ise %90 olarak bulunmuştur. HCC'li 14 hastada yapılan başka bir çalışmada orta ve kötü differansiye 8 HCC vakasının 7'si FDG-PET ile gösterilirken 6 tane iyi differansiye vakanın hiçbirisi PET ile gösterilememiştir (69).

Son yayınlanmış çalışmalarda diğer bir PET radyofarmositik ajanı olan 11C-asetat ile FDG'ye göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak primer HCC tanısında PET'in rolü hala sınırlıdır (70).

2.2.5.6. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)

Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) karaciğer incelemelerinde kullanılan bir tanı yöntemidir. Bununla birlikte non-invaziv görüntüleme yöntemleri (US, BT ve MRG) tanıda anjiyografinin yerini almıştır. Hepatik anjiyografinin tanısal etkinliği tümör boyutuna ve vaskülarizasyonuna bağlıdır (61). HCC'lerin büyük bölümü vasküleritesi yüksek tümörler iken az bir kısmı hipovasküler görülmektedir.

Küçük tümörler genelde iyi differansiyedirler ve düşük vaskülarizasyon gösterirler. Bu nedenle Anjiyografi tekniğiyle gösterilmeleri zordur (71).

Hepatik arteriografinin arteriyel fazında tümör alanında arteriyel düzensizlik-tortiyozite ve anormal neovaskülarizasyon izlenirken kapiller fazda genelde kitle lezyonu daha belirgin hale gelir. Portal ven invazyonu, trombozu ve arterioportal şantlar görülebilir DSA günümüzde HCC tanısından etkin diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanında invaziv bir yöntem olarak nitelendirilmektedir. DSA'nın asıl etkinliği tedavinin programlanması ve uygulanmasında gözlenmektedir.

2.2.6. HEPATOSELÜLLER KARSİNOMDA EVRELEME

HCC'de seçilecek evreleme sınıflaması; tümör özellikleri, altta yatan karaciğer hastalığı gibi faktörleri de içermelidir. Çünkü bu faktörler hasta sağkalımını ve tedavi seçeneğini etkilemektedir (72). Günümüzde farklı gruplar veya ülkeler tarafından geliştirilen birçok evreleme sistemi mevcuttur. Bu evreleme sistemlerinin ise sadece birkaç tanesi tüm prognostik faktörleri etkileyen değişkenleri kullanmaktadır (73) (Tablo 4).

Tablo 4. HCC evreleme sistemlerinde kullanılan prognostik değişkenler

Sınıflama	Tümör evresi	Karaciğer fonk.	Sağlık durumu
Okuda evrelemesi	%50 Kc. Tutulumu	Bilirubin, Albumin Asit	□
Fransız sınıflaması	Portal invazyon AFP	Bilirubin,ALP	Karnofsky
CLIP sınıflaması	%50 Kc. Tutulumu AFP, Portal invazyon	Child-Pugh	□
BCLC evrelemesi	Portal invazyon,Metastaz Morfoloji,Okuda	Child-Pugh,Portal HT Bilirubin	PST
CUPI Indeksi	TNM AFP	Asit,Bilirubin ALP	Semptomlar
TNM evrelemesi	Morfoloji,Vasküler invazyon Metastaz	Fibrozis	□
JIS skoru	TNM	Child-Pugh	_

Ancak dünya genelinde konsensus sağlanmış bir evreleme sistemi yoktur. Başlıca kullanılan HCC evreleme sistemleri şunlardır:

2.2.6.1. Tümör/Nod/Metastaz (TNM) evreleme sistemi: Tümör özelliklerini değerlendirir (Tablo 5). Karaciğer fonksiyon durumunu değerlendirmez. Patolojik değerlendirme gerekliliği ve düşük prognostik doğruluk oranı HCC'ye klinik yaklaşımda kullanımını sınırlamaktadır (74).

Tablo 5. HCC'nin TNM evrelemesi

Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilmedi
T0	Primer tümör yok
T1	Damar invazyonu olmayan soliter tümör
T2	Damar invazyonu olan soliter tümör veya en büyük çapı 5cm'den küçük olan multiple tümör
T3	Portal ya da hepatik damarların ana dallarından birini invaze eden tümör veya 5cm'den büyük multiple tümör
T4	Safra kesesi dısında komsu organların doğrudan ya da viseral periton perforasyonu ile invazyonu

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX	Lenf nodu değerlendirilmedi
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	Lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX	Uzak metastaz değerlendirilmedi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evre I	T1 N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre IIIA	T3 N0 M0
Evre IIIB	T4 N0 M0
Evre IIIC	Herhangi bir T N1 M0
Evre IV	Herhangi bir T Herhangi bir N M1

2.2.6.2. Okuda evreleme sistemi: Karaciğerin fonksiyonel durumu (albumin, asit, bilirubin) ve tümör boyutu ile ilgili (%50'den az ya da fazla karaciğer tutulumu) parametreler içerir (Tablo 6). Her ne kadar ileri evre hastalığın tanımlanmasında doğruluk oranı yüksek olsa da bu durum erken ve ara evre hastalıkta o kadar geçerli değildir (75). Ayrıca Okuda sisteminde vasküler invazyon veya nodal metastaz mevcudiyeti değerlendirilmemektedir, dolayısıyla cerrahi planlanan hastalarda yetersiz kalmaktadır.

Tablo 6. Okuda evreleme sistemi

	Negatif	Pozitif
Tümör boyutu	<%50karaciğer tutulumu	>%50 karaciğer tutulumu
Serum albumin	>3g/dl	<3g/dl
Asit	yok	Var
Bilirubin	<3mg/dl	>3mg/dl

Okuda I: Pozitif faktör yok
Okuda II: 1 veya 2 pozitif faktör var
Okuda III: 3 veya 4 pozitif faktör var

2.2.6.3. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skoru: Child-Pugh sınıflaması, tümör morfolojisi, serum AFP düzeyi, portal ven trombozu olup olmamasını değerlendirerek prognozu tanımlar (Tablo 7). Cerrahi dışı tedavi uygulanan hastalarda sağkalım değerlendirmesinde CLIP skorlama sisteminin TNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (76).

Tablo 7. CLIP skoru

	0 puan	1 puan	2 puan
Child–Pugh evre	A	B	C
Tümör	Tek, <%50	Multiple, <50%	Multipl, >50%
AFP	<400	>400	
Portal ven trombozu	Yok	Var	

(Toplam puan evre ya da skor olarak adlandırılmaktadır)

2.2.6.4. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi: Karaciğer fonksiyon durumu, tümör evresi, fiziksel durum ve kansere bağlı semptomlarla ilgili değişkenleri kullanır (30) (Tablo 8). BCLC evreleme sistemi sağkalım analizinde en yüksek prediktif değere sahiptir (Şekil 6) (77,78).

BCLC evreleme sistemi AASLD ve EASL tarafından kabul edilmiş ve yaygın olarak klinik çalışmalarda ve rutin pratikte kullanılmaktadır. BCLC evreleme sisteminin en büyük avantajı tümör evresini tedavi seçeneği ile ilişkilendirmesi, daha önceden yayınlanmış pek çok kohort ve randomize kontrollü çalışmalara dayalı olarak her tedavi seçeneği için tahmini sağkalım sonuçları vermesidir (Şekil 6). Tedavi protokolünü belirlemede ve küratif tedaviden yarar görebilecek erken evre hasta grubunun seçiminde BCLC evrelemesi oldukça kabul görmektedir (74).

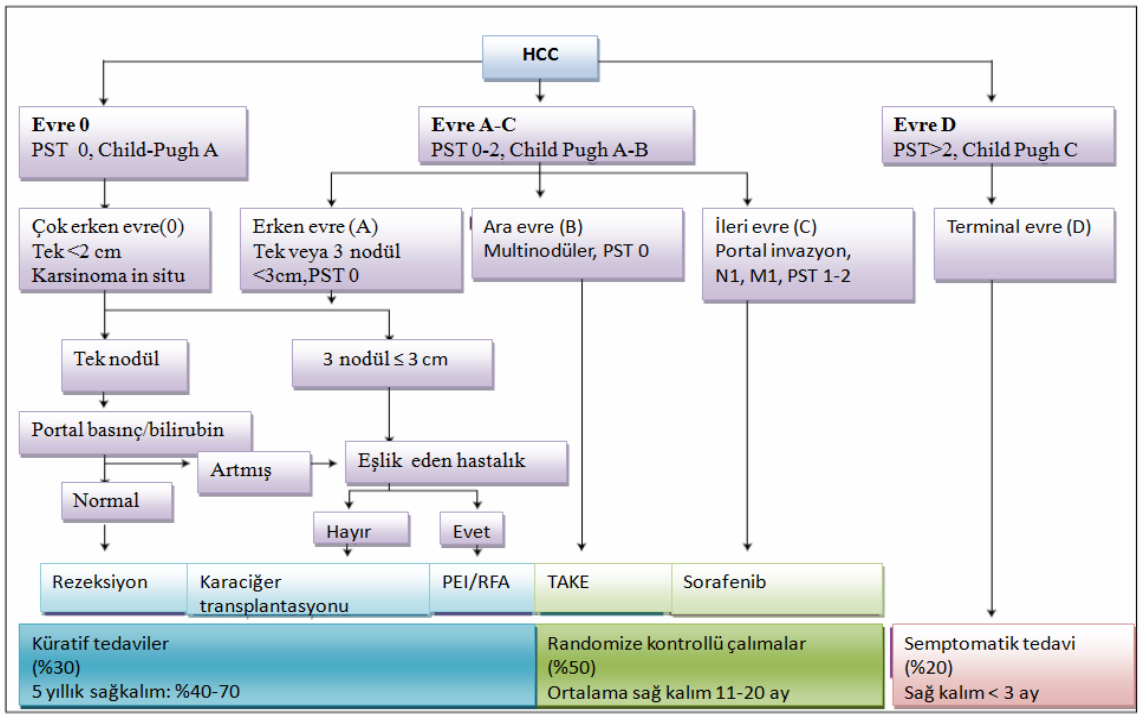
Tablo 8. HCC için Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi

BCLC evresi	PST	Tümörün evresi	Okuda	Karaciğer fonksiyonu
Evre A: erken HCC	0			
A1	0	Tek, <5 cm	I	Portal HT yok normal bilürubin
A2	0	Tek, <5 cm	I	Portal HT normal bilirubin
A3	0	Tek, <5 cm	I	Portal HT anormal Bilirubin
A4	0	3 Tümör <3cm	I-II	Child-Pugh A-B
Evre B: orta HCC	0	Geniş Multi Nodüler	I-II	Child-Pugh A-B
Evre C: ileri HCC	1-2*	Vasküler invazyon Ekstrahepatik yayılım*	I-II	Child-Pugh A-B
Evre D: son dönem HCC	3-4+	Herhangi biri		Child-Pugh C

Tümörün durumu
Evre A ve B: tüm kriterler sağlanmalıdır.
Evre C: en az bir kriter; *PST 1–2 veya vasküler invazyon/ ekstrahepatik yayılım.
Evre D: en az bir kriter; +PST 3–4 veya Okuda evre III/Child-Pugh C.

BCLC evreleme sistemine göre asemptomatik çok erken-erken evre (evre 0-A) hastalarda (karaciğer fonksiyonları korunmuş, Child–Pugh A ve B, 5 cm altı tek ya da 3cm'nin altında 3'e kadar nodülü olan hastalar) etkin bir şekilde küratif tedavi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu veya perkutan lokal ablasyon tedavisi) yapılabilir. Ara evre veya evre B, asemptomatik HCC hastaları (makrovasküler invazyonu veya metastazı olmayan, Child–Pugh A ve B evre, büyük-multifokal kitlesi olan hastalar) transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) için en uygun gruptur. Kansere bağlı semptomları, vasküler invazyonu veya metastazı olan ileri evre hastalarda (stage C) sorafenib ile kemoterapi tek tedavi seçeneğidir. Terminal dönem (stage D) hastalara ise destek tedavisi

önerilmektedir (31). Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta bazı hastaların özel klinik durumlarına bağlı olarak evreleri için önerilen tedavi protokolüne uygun olmayabileceği ve protokol dısında bir yol izlenebileceğidir. Örneğin; tümör lokalizasyonuna bağlı (safra yollarına, safra kesesine ya da vasküler yapılara yakın tümörler) radyofrekans ablasyon ya da perkutan etanol enjeksiyonu uygulanamayan hastalarda, primer küratif tedavi başarısız olduğunda veya eşlik eden komorbit durumlarda TAKE yapılabilir (79).



Şekil 6. HCC tedavi yaklaşımı (BCLC evreleme ve tedavi şeması)

2.2.7. HEPATOSELÜLLER KARSİNOMDA TEDAVİ

Daha önceki dönemlerde HCC olguları artık hastanın semptomatik olduğu, karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu ilerlemiş evrelerde tanı almakta iken şu anda tarama ve takip programları sayesinde hastalar kansere bağlı semptomlar ortaya çıkmadan, karaciğer rezervi korunmuşken, erken evrelerde tanı alabilmekte (31) ve sağkalım süresini uzatacak pek çok tedavi seçeneğine sahip olmaktadır (80).

Bununla birlikte en iyi sonuçlara ulaşabilmek adına her hasta için en uygun tedavi seçeneği belirlenmeli ve uygulanmalıdır (31). BCLC kriterlerine göre HCC olguları tümör yükü, karaciğer rezervi ve hastanın genel durumuna gore en iyi tedavinin belirlenmesine yönelik olarak evrelenmektedir. Bu sisteme göre HCC 5 evrede değerlendirilmektedir:

- **Çok erken-Erken dönem (Evre 0-A)**; erken evredeki tümör ve asemptomatik hastaları içerir. Bu hastalar cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan tedavi gibi daha radikal tedavilerden fayda görebilir. Bu grupta 5 yıllık sağkalım oranı %50-75'ler arasındadır (31).
- **Ara dönem (Evre B)**; multifokal HCC odağı bulunan asemptomatik hastaları tanımlar ve bu hastalar TAKE, DEB TAKE gibi lokal tedaviler için en önemli adaylardır.
- **İleri dönem (Evre C)**; semptomatik hastaları ve/veya vasküler invazyon ya da ekstrahepatik invazyon gösteren tümörü olan hastaları içerir ve bu hastalarda sorafenib tedavisinin surveyi arttırdığı gösterilmiştir.
- **Terminal dönem (Evre D)**; karaciğer yetmezliği bulunan ve ileri derecede kötü prognozu olan hastalara ise sadece palyasyona yönelik destek tedavi önerilmektedir (30).

Tanı anında hastaların yaklaşık %20-30'u cerrahi küratif tedavilere aday olup (81), bir diğer %10-15'lik kısmı perkütan küratif ablasyon yöntemlerine uygundur (82). Cerrahi ve perkütan yöntem kriterlerine uymayan populasyondan metastazı ve vasküler invazyonu olmayan, karaciğer fonksiyonları korunmuş olgularda günümüzde standart tedavi yöntemi transarterial kemoembolizasyondur (82).

2.2.7.1 Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon HCC'de potansiyel küratif bir tedavi yöntemidir. Cerrahi uygulanacak adaylar karaciğer rezervi ve tümör yayılımı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Rezeksiyon sonrası karaciğer dekompanzasyon riskinden dolayı ancak sirotik olmayan ya da karaciğer fonksiyonları iyi korunmuş sirotik hasta gruplarına uygulanabilmektedir. Karaciğer fonksiyonu iyi korunmuş hastalarda cerrahi ile düşük perioperatif mortalite ve başarılı sağkalım sonuçları elde edilmektedir. Vasküler invazyonu ya da metastazı olan olgular cerrahiye uygun değildir. Rezeksiyon tek bir tümör lezyonuna ya da tek loba sınırlı kalmış multipl tümöral lezyonlarına önerilmektedir (27). Tek HCC odağı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %57 iken iki odağı bulunanlarda bu oran %45 üç ve daha fazla odağı bulunan grupta ise %26'dır (31). Tümör boyutu arttıkça cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı azalmaktadır. 5 cm altındaki lezyonlarda 5 yıllık sağkalım oranı %60'larda iken, 5 cm üzeri lezyonlarda bu oran %30'lara düşmektedir (83).

Sirotik HCC grubunda rezeksiyon sonrası kalan karaciğerde rekürrens oranı 5 yıllık dönemde %70'leri aşmaktadır (84).

Diğer cerrahi tedavi seçeneği olan karaciğer transplantasyonu hem maligniteyi hemde yüksek nüks oranına neden olan altta yatan hastalığı ortadan kaldırması nedeniyle HCC'nin en kesin tedavi yöntemidir. Boyutları 3 cm'nin altında 3 adet ve daha az nodülü olan hastalar ile 5cm'nin altında tümörü olan ancak karaciğer yetmezliğine bağlı cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalar transplantasyona uygundur (31). Geçmişte transplantasyona aday hasta seçim kriteleri daha esnek olduğundan 5 yıllık sağkalımda %20 gibi kötü sağkalım sonuçları elde edilmişken HCC de transplantasyon aday seçiminde Milan kriterlerinin uygulanması sonucu bu oran anlamlı şekilde yükselmiştir. 5cm'den küçük tek bir lezyonu ya da 3cm'den küçük 3 lezyonu olan mikrovaskuler ya da ekstrahepatik tutulum göstermeyen hastaları transplantasyon için uygun gören bu kriterlere göre uygun transplantasyonlarda 4 yıllık sağkalım %75'lerde bulunmuştur (85). California Üniversitesi transplantasyon kriterlerinin genişletilmesini önermiş ve genişletilmiş bu kriterlere göre (çapı 6,5cm'den küçük tek bir tümör ya da en büyüğünün çapı 4,5 cm'yi ve hepsinin çaplarının toplamı 8 cm'i geçmeyen en fazla 3 tane tümörü olan hastalar) tedavi sonrası hastalıksız sağkalım oranı 5 yıl için %75 olup Milan kriterleri ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (86).

HCC'de lokal ya da lokal bölgesel tedavi protokolleri de tümör sayı ve boyutunu azaltarak hastaları transplantasyon kriterlerine uyumlu hale getirmek için denenmiştir (87). Bu yaklaşım hastaların %70'inde tümör boyut ve sayısında azalma oluşturmuş ve hastaları %53'üne başarılı transplantasyon yapılmış olup bu 30 kişilik hasta grubunda 2 yıllık yaşam süresi % 81 bulunmuştur (88). Daha geniş kapsamlı ve uzun takipli başka bir çalışmada da tümörlerin %70'inde evre gerilemesi sağlandığı, %57'sinde başarılı transplantasyon gerçekleştirildiği ve 4 yıllık %69 sağkalım oranı bildirilmiş (89).

Canlı donörlerle yapılan karaciğer transplantasyonlarda donörlarda anlamlı morbidite ve mortalite artışı ve alıcıda da kadavradan yapılan transplantasyona oranla daha yüksek nüks görülmektedir (90). Belirtilen risklere rağmen, kadavra transplant verici sayısındaki yetersizliğe bağlı olarak, mortalitesi yüksek bu hasta grubunda bekleme sürecini kısaltmak adına canlı donörden karaciğer transplantasyonu günümüzde sıklıkla uygulanmaktadır.

2.2.7.2. Sistemik Tedaviler

HCC genelde kemoterapik ajanlara dirençlidir ve hastaların çoğu sistemik kemoterapiye karşı altta yatan karaciğer disfonksiyonuna bağlı zayıf tolerans göstermektedir. Ciddi antitümöral aktivitesi olan ajanlarla yapılan sistemik kemoterapinin HCC olgularında sağkalıma belirgin bir katkısı saptanmamıştır. Yapılan kontrollü klinik çalışmalarda tamoksifen, oktreotid, interferon ve interlökin-2 gibi ajanlarla yapılan değişik tedavi modalitelerinin tedavide etkinliği gösterilememiştir.

Zamanla HCC' nin moleküler yapısı daha iyi anlaşıldıkça onkolojide HCC'ye yaklaşımda moleküler hedefli tedaviler yeni bir trend oluşturdu. Bu moleküllerin hedef aldığı yapılar; büyüme faktörü ve reseptörleri, intraselüler sinyal iletimi, hücre siklus kontrolüdür. Sorafenib'in (multikinaz inhibitör), anjiyogenezi (tümör kan akımı) ve hücre proliferasyonunu (tümör büyümesini) durdurarak bu hastalarda sağkalımı uzattığına dair çalışmalar yayınlanmıştır (91).

2.2.7.3. Perkutan Ablasyon Yöntemleri

Tümöre kimyasal madde enjeksiyonu (etanol, asetik asit veya kaynıyan serum fizyolojik) ya da tümöral doku ısı değişikliği (radyofrekans, lazer, kryoterapi) esasına dayanır (31). Genellikle perkutan etanol enjeksiyonu (PEI) ve radyofrekans ablasyon (RFA) şeklinde uygulanan perkutan ablasyon tedavisi komorbidite ya da karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı cerrahi rezeksiyon veya transplantasyon yapılamayan erken evre küçük HCC'lerde etkili, küratif bir tedavi yöntemidir (15).

PEI'da etanol USG rehberliğinde perkütan yolla doğrudan tümöre enjekte edilir. RFA'da USG eşliğinde perkütan yolla tümöre yerleştirilen elektrot bir radyofrekans jeneratör ile uyarılır, bu yolla tümöre ısı iletimi sağlanır ve tümör nekrozu gerçekleşir. Tümör çapının 2 cm'nin altında olduğu küçük HCC olgularında her iki tedavi seçeneği tümörde %90-100 oranında nekroz oluşturmaktadır (92). Ancak 3 cm üzeri tümörlerde etanol tüm tümör hacmine kolaylıkla ulaşamadığından ek seanslara ihtiyaç duyulmaktadır ve nadiren tam nekroz oluşturmaktadır. Her ne kadar PEI küçük tümörlerde RFA ile benzer nekroz oranları içerse de yapılan son çalışmalarda hem küçük hem büyük ebatlı tümörlerde RFA'nın daha iyi sağkalım sonuçları ve kabul edilebilir etkinliği olduğu gösterilmiştir (93). Dolayısıyla RFA daha az seans gereksinimi, büyük tümörlerde daha başarılı ablasyon oluşturması ve daha iyi tolere edildiği için daha çok tercih edilen yöntemdir (51).

Bazı çalışmalarda çok erken evre HCC olgularında RFA ile cerrahi rezeksiyonun benzer etkiye sahip olduğu üstelik RFA'nın daha ucuz ve düşük komplikasyona sahip olduğu belirtilmiştir (94). Subkapsüler lokalizasyon ve kötü differensiye tümörlerde yüksek peritoneal hücre ekim riski olduğundan bu tip tümörlerde RFA uygulanmamalıdır.

2.2.7.4. Transarteriyel Tedaviler

Transarteriyel tedavilerin HCC tedavisindeki etkinliğinin esası primer olarak karaciğer parankimi ve tümöral dokunun vasküler beslenme farklılıklarına dayanır. HCC yoğun arteriyel beslenen (%90) hipervasküler bir tümördür. Çevre karaciğer parankimine göre 5-7 kat daha fazla arteriyel kanlanması mevcuttur. Normal karaciğer parankim beslenmesi %75 oranında portal ven vasıtasıyla olmaktadır (95).

HCC'de transarteriyel tedavinin amacı; hepatik arter vasıtasıyla tümöre selektif antikanser etki oluşturarak, tümör nekrozu sağlamak ve beraberinde fonksiyonel karaciğer dokusunu olabildiğince korumaktır (96). Karaciğer tümörlerinin tedavisinde lokal tümör büyümesini ve semptomları kontrol etmek için embolizasyonla ilgili ilk deneyimler 1970'lere dayanmaktadır (97). 1970'lerin sonu ve 80'lerin başında primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde kemoterapotik ajanların intraarterial yolla direkt karaciğere infüzyonuyla (98) ilgili çalışmalar sonrası embolizasyon ile kemoterapinin kombine edilmesi fikri gündeme gelmiştir (99). İki geniş kapsamlı çalışmada (100,101) sağkalım açısından kemoembolizasyonun destek tedavilere olan anlamlı üstünlüğünün gösterilmesinin ardından; kemoembolizasyon rezeke edilemeyen HCC olgularda standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Son dönemde kemoterapötik ilaçların farmokinetiğini arttırmaya yönelik çalışmalarda kemoterapötik ajan yüklenebilen, polivinil kökenli, kontrollü ve yavaş bir şekilde ilaç salınımı yapan mikrosferler (DEB) geliştirildi (102) (103). Radyoterapi kökenli bir tedavi olan radyoembolizasyonda özellikle son 10 yıldır primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde palliyatif amaçlı kullanılmakta ve seçilmiş hasta gruplarında yayınlarda sağkalıma katkısının olduğu bildirilmektedir (104).

Tablo 9. Günümüzde HCC tedavisinde kullanılan transarteriyel tedaviler

Kemoinfüzyon	
Embolizasyon	
Radyoembolizasyon	
Kemoembolizasyon	Konvansiyonel TAKE, DEB-TAKE

2.2.7.4.1. Transarteriyel Embolizasyon (TAE)

HCC'de embolizasyon terimi floroskopi altında kateter vasıtasıyla intraarteriyel enjekte edilen çeşitli embolizan ajanlarla (polivinil alkol, akril kopolimer, gelatin sponge gibi, mikroküreler) ya da yerleştirilen koil ile vasküler oklüzyon oluşturan endovasküler tekniği tanımlamada kullanılır. Arteriyel embolizasyonu takiben tümörü besleyen arterde kan akımı azalır, hipoksi ve hücre ölümü gelişirken çevre karaciğer parankimi portal ven patent olduğu müddetçe korunur (95). Bu tedavide kemoterapi veya radyoterapi kombine edilmemektedir. Maluccio ve arkadaşları tarafından yapılan cerrahiye uygun olmayan 322 HCC hastasının dâhil edildiği bir çalışmada ortalama sağkalım 21 ay ve 1-2-3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %66, %46, %33 bulunmuş ve partiküller ile yapılan TAE'nin rezeksiyona uygun olmayan HCC'lerde etkili bir yöntem olduğu bildirilmiş (105).

Her ne kadar tümörü besleyen arterin oklüzyonu sonucu tümör nekrozu sağlansa da son çalışmalarda tümör iskeinin bazı büyüme faktörlerini aktive ederek apoptozise direnç geliştirmekte, kompansatuar angiogeneze ve tümör büyümesine yol açabilmektedir (106).

Barcelona grubuna ait Bruix ve arkadaşları yaptığı 80 hastayı kapsayan bir randomize kontrollü çalışmada TAE'nin tümörün büyümesini yavaşlattığı ancak surveye katkısının olmadığı bildirilmiştir (107).

2.2.7.4.2. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)

HCC tedavisinde eksternal radyoterapi seçeneği tümörün çevresindeki sirotik karaciğer dokusunun düşük radyasyon toleransından dolayı uygulanamamaktadır. Hastalarda 35 Gy üzeri radyasyon dozlarında tedaviyi takiben haftalar sonrası anikterik asit, hepatomegali ve karaciğer enzim yüksekliği ile karakterize bir klinik sendrom gelişmektetir (108). Bu kısıtlılıklar ve tümörosidal etki için daha yüksek radyasyon gereksinimi olması nedeniyle yapılan çalışmalarda Yttrium-90 ile radyoembolizasyon tekniği kullanılmaya başlandı.

Yttrium-90 (Y90) adında, mikron ebatlarda, radyoizotop yüklü embolik mikrosferlerle yapılan, radyoembolizasyon olarak da adlandırılan internal radyoterapi multipl, rezeke edilemeyen HCC olgularında, portal ven trombozu varlığında kullanılabilen yeni bir transarteriyel tedavi yöntemidir. Bu yöntemde işaretli radyoaktif partiküller TAKE'deki girişime benzer şekilde hepatik arter yoluyla enjekte edilir ve prekapiller düzeyde tutunan radyoaktif partiküller buradan tümöre ölümcül internal radyasyon saçarlar. Bu metod sayesinde radyasyonun normal karaciğer parankimi ile etkileşimi azalırken tümörde eksternal radyoterapiye göre daha yüksek dozda antitümöral etkinlik sağlanır (109).

Radyoembolizasyon Brakioterapi Onkoloji Konsorsiyum bildirisinde rezeke edilemeyen primer hepatik kanserlerde, yaşam beklentisi 3 ay üzerinde olan vakalara radyoembolizasyon yapılabileceği bildirilmiştir (110). Y90 inoperatif HCC olgularında, cerrahi ve rezeksiyon öncesi neoadjuvan olarakda kullanılabilir.

Radyoembolizasyon tedavisinde infüzyon yapılan partiküllerle total arteriyel oklüzyon tedavinin hedeflerinden değildir. Böylece komşu karaciğer parankim kan akımı engellenmemekte ve postembolizasyon semptomları azalmaktadır (111), buna bağlı olarak portal ven trombozu varlığında etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (112)

Yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksiya, ateş, abdominal distansiyon ve kaşeksi radyoembolizasyonın sık yan etkilerindendir.

Y90 radyoembolizasyonun en sık komplikasyonları sistemik lenfosit miktarında anlamlı düşüş (%75), grade 3–4 bilirubin toksisitesi (%20), barsak/gastrik ülserler (%4), biliyer/safra kesesi hasarı (<%1,5), ve radyasyon pnomonitisidir (<%1) (117). Ülserasyon gibi ciddi komplikasyonlar radyoaktif mikrosferlerin hedef dışı organlara, gastrointestinal trakta dağılmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum vasküler yapıların dikkatli bir şekilde haritalanması, hepatik arter dallarından çıkan aberrant damarların önceden tesbiti ile önlenebilir (113).

Transkateter Y90 radyoembolizasyonu invaziv bir girişim olup özellikle sistemik kemoterapi alan hastalarda vasküler zedelenme riski fazladır. Çünkü bu hasta grubunda kemoterapik ajanlar damar duvarının zayıflamasına ve travmaya hassas olmasına neden olmaktadır (114). Bu girişim akciğer şant fonksiyonu (LSF) %13'ün üstünde olduğu durumlarda akciğer pnömonitisine neden olmaktadır (115). LSF akciğere uygulanan dozu hesaplamada kullanılır ve multiple tedaviler sonucunda kümülatif doz 50 GY'yi geçtiğinde radyoembolizasyon kontraendikedir.

Radyoembolizasyonun pek çok faz II çalışmada ilk olumlu sonuçları alınmışsa da anlamlı sağkalım etkinliğin bildirildiği iyi tasarlanmış randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (113).

2.2.7.4.3.Transarteriyel Kemoinfüzyon (TAKİ)

Transarteriyel kemoinfüzyon, hepatik artere kateter veya port yerleştirilerek belli sürelerde intraarteriyal kemoterapotik infüzyonu şeklinde yapılmaktadır. Amaç lokal olarak tümör içi maksimum ilaç konsantrasyonunu sağlamak, iskemi-nekroz ve sistemik toksisite bulgularını en aza indirmektir (116). Embolizasyon oluşturulmadığı için

PVT'de kontraendike değildir. TAKİ özellikle ABD'de belli merkezlerde yoğun olarak uygulanmış, ancak bugün diğer transarteriyel yöntemlerin sonuçlarının yüz güldürücü ve düşük komplikasyonlu olmaları nedeniyle yavaş yavaş terk edilmeye başlamıştır.

Kim ve arkadaşları tarafından yapılan portal ven oklüzyonu olan HCC'lerde TAKE ve TAKİ'nin etkinliğini kıyaslayan retrospektif bir çalışmada morbidite oranları benzer bulunsa da ortalama sağkalım açısından TAKE TAKİ'ye göre üstün bulunmuştur (117).

2.2.7.4.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

2.2.7.4.4.1 Konvansiyonel TAKE (kTAKE)

TAKE; tümörü besleyen hepatik arter dalına yoğun kemoterapotik ajan infüzyonu ve ilgili artere embolizasyon işlemi uygulanmasıdır

Embolizasyon yapılmasının iki önemli katkısı vardır. Bunlardan biri tümöre uygulanan ilacın yıkanmasını önlemek diğeri iskemik nekroz sağlamaktır. Nekroz sonrası tümördeki transmembran pompalar inaktive olmakta ve kemoterapötik ajanların tümör hücrelerince daha yüksek oranda absorbsiyonu gerçekleşmektedir (118).

Kemoembolizasyon sayesinde ilacın daha yüksek lokal konsantrasyonu ve minimal sistemik etkisi planlanmıştır. Bu teknikte dünyada kabul edilmiş standart bir protokol mevcut olmayıp değişik bölgelerde hasta özelliklerinde ki farklılıklara bağlı olarak değişik kemoterapotik ajanlar, değişik dozlarda, değişik embolizan partiküllerle kombine edilmektedir (119).

Yamada ve arkadaşları1974'de kemoterapotik ilaç ve takiben gelfoam infüzyonu şekline ilk TAKE uygulamasını gerçekleştirdi (120). Takip eden yıllarda lipiodolun intraarteriyel enjeksiyon sonrası HCC ve hepatik metastaz hücrelerce selektif alarak alındığı ve hücre içinde kaldığının gözlemlenmesiyle; lipiodol, hazırlanan kemoterapotik kokteylerin önemli bir parçası olmaya başladı (121). Lipiodol tümörü besleyen arterden infüzyonunu takiben hipervasküler tümör hücrelerince selektif alınır ve yüksek intratümöral konsantrasyona ulaşır. Lipiodol tümör hücre duvarına yapışır aktif olarak tümör hücresine transport olur ve lizis meydana getirir (122). Komşu parankimde bulunan kupfer hücreleri yağı fagosite edip uzaklaştırma özelliğine sahipken HCC hücreleri Kupfer hücresi içermediğinden yağı uzaklaştıramamaktadır ve hipervasküler hepatik tümörle karaciğer parankim arasındaki hemodinamik farklılığa bağlı olarak lipiodol tümörde haftalarca, aylarca kalmaktadır (123). Lipiodol visköz ve suda çözünmeyen yapısı nedeniyle de iyi bir embolik ajandır (124).

Lipiodol'un radyoopak olması kateter enjeksiyonu esnasından floroskopik olarak görüntülenmesini de sağlar, hedef dışı arteriyel embolizasyonunda bu sayede önüne geçilir.

Lipiodol kemoterapotik ajanlar için de transport görevi de görmekte, ajanlar lipiodol karışımından yavaşça salınmaktadırlar (125). Konvansiyonel TAKE tedavisinin temeli doksorubisin, mitomisin C ve veya sisplatin gibi kemoteropatik ajanların visköz bir emülsiyon (lipiodol) içerisinde intraarteriyel infüzyonunu takiben tümörü besleyen damarın jelatin sponge benzeri embolik ajanlarla tıkanması esasına dayanır. Bunun sonucunda iskemi ve beraberinde güçlü sitotoksik etki oluşur (126).

2002'ye kadar TAKE tedavisinin dayanak noktası etkili tümör cevabının izlendiği faz II çalışmalardı. (121). 2002'de cerrahi yapılamayan, karaciğer fonksiyonları iyi korunmuş hastaların dâhil edildiği seçilmiş hasta grubuyla yapılan iki geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmada TAKE'nin en iyi destek tedavilere göre sağkalımda istatistiksel üstünlüğünün gösterilmesiyle TAKE rezeke edilemeyen, karaciğer fonksiyonları korunmuş HCC olgularında standart tedavi olarak kabul edildi (100,101). Bunların haricinde de günümüze dek TAKE'nin etkinliğini teyid eden pek çok vaka serisi yayınlandı (Tablo 10).

Pek çok randomize kontrollü ve kohort çalışmaya dayalı olarak oluşturulmuş BCLC kriterlerine göre TAKE; vasküler invazyonu ve ekstrahepatik yayılımı olmayan, karaciğer rezervi korunmuş, asemptomatik multinodüler, rezeke edilemeyen HCC olgularında standart tedavi olarak kabul görmüştür. Ayrıca TAKE tümör lokalizasyonuna bağlı olarak ablasyonun güvenli bir biçimde uygulanmadığı erken evre HCC vakalarında alternatif yöntemdir. TAKE karaciğer transplantasyonu öncesi tümör boyutunda ve evresinde gerileme amacıyla ön tedavi olarakta sıklıkla kullanılmaktadır (127).

TAKE; ablasyon ve sistemik terapi gibi diğer tedavi modaliteleri ile de kombine edilmekte ve olumlu sonuçlar alınmaktadır (128,129).

Tablo 10. Cerrahiye uygun olmayan HCC'lerde kTAKE sonuçları, literatür bilgileri

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

TY tam yanıt, KY kısmi yanıt, WHO World Health Organization, AFP alfa-feto protein,
[a]Anjiyogramda tümör boyutu

2.2.7.4.4.2. İlaç yüklü mikrosferlerle yapılan TAKE (DEB-TAKE)

Konvansiyonel TAKE metodunda kullanılan lipiodol lipid türevidir, kemoterapotik ajanlar ise suda çözünür özelliklere sahiptir. Dolayısıyla bu ikisinin emülsiyonu stabil olmamakta ve kemoteropatik ajanların sistemik dolaşıma hızlı bir şekilde salınımı söz konusu olmaktadır. Bu da kemoteropatik ajanın tümör içi konsantrasyonunda azalmaya ve sistemik yan etkilerde artışa neden olmaktadır (130). Uygulanan ajanlara bağlı saç dökülmesi, kardiak toksisite, bulantı ve ishal gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (131,132). İdeal TAKE yönteminde kemoterapotik ilaçın tümörde daha uzun süre, daha yüksek konsantrasyonda kalması, tümörü besleyen damarın oklüzyonu ile birlikte daha az sistemik ilaç seviyesi sağlanması gerekmektedir. Uygulanan kemoterapotik ajanın

farmakokinetik etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar sonucunda son dönemde polivinil alkol makromerlerinden, kemoterapotik ajana (en sık doksorubisin) ionik olarak bağlanan, kontrollü ve yavaş biçimde intraarteriyel ilaç salınımı yapan mikrosferler (DEB) geliştirildi. Bu mikrosferlerin yavaş ve kontrollü ilaç salınımı özeliği sayesinde konvansiyonel TAKE'ye nazaran kemoteropatik ajanlarda daha düşük pik plazma seviyeleri ve dolayısıyla sistemik dolaşıma nazaran daha yüksek oranda ve daha uzun süreli tümöral kemoterapotik ajan konsantrasyonu elde edilebileceği, bununda tümör cevabını arttırırken sistemik yan etkilerin azaltabileceği düşüncesi oluştu. Tavşan modeliyle yapılan ilk çalışmalarda bu yöntem ile 60 ile 100 gün arasına kadar doksorubisin salınımı olduğu gösterilmiş ve işlemden 72 saat sonra tümör içi doksorubisin dozu konvansiyonel TAKE'ye nazaran 4 kat yüksek bulunmuştur (133). İlaç yüklü mikrosferlerle kullanılan toplam doksorubisin dozu konvansiyonel TAKE'deki lipiodol-doksorubisin protokolünde kullanılan ile benzerdir, embolizasyon sonrası pik sistemik doksorubisin seviyesi de doksorubisin-lipiodol embolizasyonunun %5'i kadardır. DEB sayesinde konvansiyonel yönteme nazaran sistemik dolaşıma ulaşan kemoterapotik ajan miktarında ve ilaça bağlı yan etki açısından anlamlı azalma ve dolayısıyla antitümöral etkinlikte belirgin artış elde edildi (102).

Bu yöntemde tümörü besleyen damardan intraarteriyel olarak kemoterapi ve embolizasyon işlemi eş zamanlı olarak yapılmaktadır (134). Bilinen ve insanlarda kullanılan en yaygın DEB örneği doksorubisin ya da irinotekan ile yüklenebilen DC Bead'dir. İlaç yüklü mikrosferlere bir başka örnekte havyan modelleriyle yapılan ilk deneyimlerde karaciğer tümörlerinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiş olan kopolimer mikrosferdir. (135). Quadrasphere, Hepasphere (Biosphere Medical) olarak da adlandırılan bu superabsorbent polimerler (SAP) hidrofilik (absorbent), rezorbe olmayan, akrilik kopolimer mikrosferlerdir. Hepatik arter embolizasyonu için dizayn edilmişlerdir ve kuru ağırlıklarının 64 katı kada sıvı absorbe edebilirler. 50-200 μm arasında değişen partiküllerin boyutları genişleyince 200-800 μm'yi bulmaktadır. Doksorubisin veya sisplatin ile yüklenip TAKE'de kullanılabilirler. İn vivo ve in vitro ilk çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (136).

DC Bead (Biocompatibles, UK) malign hipervasküler tümörlerin tedavisinde kullanılabilen, doksorubisin yüklenebilen (37,5 mg/ml) ilk PVA mikrosferleridir Bu mikrosferler ayrıca metastatik kolorektal karsinomlu hastaların paliyatif tedavisine yönelik irinotekan ile de yüklenebilirler. Kullanılan mikrosfer boyutu 100'den 900 μm'ye kadar değişmektedir. DC Bead mikrosferler zıt yüklü ilaçlarla ion değişim mekanizması

ile aktif olarak bağlanır. DC Bead'lerin doksorubisin bağlama oranı ise DC Bead boyutu, ilaç konsantrasyonu ile ilişkilidir. Daha büyük ebatta (700–900 μm) DC bead'ler maksimum doz ilaç ile yüklenince ortalama boyutta yaklaşık %35 azalma gösterirken, daha küçük olanları (100–300 μm) daha az farklılık göstermektedirler. Büyük DC Bead'ler (700–900 μm) küçük olanlara (100–300- μm) göre daha yavaş ilaç salınımı yaparlar (137). DC Bead maksimum ml başına 45 mg doksorubisin ile yüklenebilse de 37,5 mg doksorubicin yüklenmesi tercih edilmektedir. Konvansiyonel TAKE uygulamasını sınırlayan ciddi karaciğer toksisitesi ve kemoteropiye bağlı yan etkiler DC Bead ile yapılan ön çalışmalarda daha düşük oranda bulunmuştur. Ancak bu modelin konvansiyonel TAKE'ye göre daha güvenli daha etkili olduğunu gösterecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.7.4.4.3. Endikasyonlar

TAKE'de uygun hasta grubunu seçmek sağkalıma katkı açısından kritik öneme sahiptir. Transarteriyel kemoembolizasyonun endikasyonları oldukça tartışmalıdır ve birçok yazar farklı tedavi yaklaşımları önermektedir. Bu konuda BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) grubu evreleme ve tedavi strateji için bir kılavuz protokol önermiştir. BCLC rehberine göre TAKE ara evre, asemptomatik HCC hastalarında (Child- Pugh Evre A veya B, multinoduler HCC; metastaz ya da vasküler invazyon yok) tercih edilen yöntemdir. Konvansiyonel TAKE rezeke edilemeyen HCC olgularında paliyatif amaçlı, karaciğer rezeksiyonunda ek tedavi ve karaciğer transplantasyonunda ön tedavi olarak ya da RFA öncesi veya sonrası kombine tedavinin parçası olarak uygulanmaktadır. TAKE ayrıca rezeke edilemeyen kolanjiyokarsinomda, hepatik metastazlarda, nöroendokrin tümörlerde, karaciğere meme ve kolorektal kaynaklı metastazlarda kullanılmaktadır (138). Elbette cerrahiye uygun olmayan her hasta bu prosedürden fayda görmemektedir. Hasta seçiminde önemli bir kriter hastanın yeterli karaciğer fonksiyonlarına sahip olmasıdır. İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda tedaviye sekonder karaciğer yetmezliği müdahalenin etkinliğini sınırlamaktadır. Tedaviye en iyi cevap vasküler invazyonu ve metastazı olmayan, asemptomatik lezyonu olan, karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda görülmektedir (139). Konvansiyonel TAKE için geçerli olan endikasyon kriterleri DEB TAKE içinde kabul edilmektedir. Bazı hastaların ise kendine özel klinik durumu olabileceği ve önerilen protokol dışında bir yol izlenebileceği belirtilmiştir.

2.2.7.4.4.4. Kontraendikasyonlar

TAKE'nin kesin kontraendikasyonları;

Rezekte edilebilir tümör,

Dirençli sistemik enfeksiyon varlığı,

Düzeltilemeyen kanama bozukluğu,

Düzeltilemeyen ilaç sensitivitesi,

Lökopeni,

Kalp veya böbrek yetmezliği (serum kreatinine >2,0 mg/dl),

Hepatik ensefalopati,

ECOG performans durumunun 2'nin üzerinde olması

TAKE'de relatif kontraendikasyonlar;

Serum bilirubin >3 mg/dl

Laktat dehidrogenez >425 U/l

Karaciğerin >50%'sini geçen tümör

Ekstrahepatik metastaz varlığı

Kötü performans durumu

Kardiyak veya renal yetmezlikler

Asit

Geçirilmiş varis kanaması

Trombositopeni

Dirençli AVF

Cerrahi portakaval anastomoz

Ciddi portal ven trombozu'dur

Portal ven invazyonu olan hastalarda TAKE sonrası yüksek oranda karaciğer dekompanzasyon riski olduğundan işlem yapılmasının sakıncalı olduğu belirtilmişse de (140) yüksek selektif yaklaşımın güvenli olabileceği ve kemoterepötik dozunun ayarlanmasının karaciğer zararını minimuma indirebileceği bildirilmiş (141,42).

2.2.7.4.4.5. Teknik

Yeterli açlık süresini takiben hasta anjiyografi ünitesine alınır. Antibiyotik profilaksisi yapılabilir. Kasık bölgesinde standart steril şartlar sağlandıktan sonra lokal anesteziyi takiben femoral artere Seldinger tekniği ile perkütan yolla 5F konvansiyonal anjiyografi kateteri yerleştirilir. Embolizasyon öncesi anjiyografi kateteri yardımıyla çölyak ve süperior mezenterik arter anjiyografileri yapılır. Arteriyel anatomi, varsa varyasyonlar ve tümörün arteriyel beslenmesi, gastroduodenal, sistik, sağ ve sol gastrik arter orijinleri ortaya konur. İlk visseral vasküler değerlendirmeyi takiben kateter tümör lokalizasyonuna

doğru sağ ya da sol hepatik arter lümeninden selektif olarak ilerletilir. Tümörü besleyen arter görüntülenir. Gerektiğinde süperselektif embolizasyon yapmak için koaksiyel kateter tekniği ile mikrokateterler kullanılarak kateterizasyon yapılır. Bu mikrokateterler ile hem kemoterapötik ilaçlar hem de embolizan partiküller gönderilebilir. Kemoterapötikler ve embolizan ajanlar kan akımında staz oluşuncaya kadar enjekte edilir (143).

Konvansiyonel kemoembolizasyonda sıklıkla Lipiodol; Adriamycin, Mitomycin C veya Cisplatin gibi kemoterapotik ajanlarla karıştırılarak kullanılmaktadır. Oluşturulan arteriyel blokajın yetersiz olduğu durumlarda Child-pugh evre A olan hastalarda jelatin sponge partikülleri (Gelfoam) ya da uygun boyutta polivinil alkol partikülleri (PVA) embolizasyon amaçlı uygulanmaktadır. Lipiodol karışımı ile yapılan kemoembolizasyon etkinliği takip radyografilerde ve BT'de lipiodolun yoğunlaşması ile ve tümör boyutunda küçülme ile değerlendirilir. Gerekli durumlarda işlem 3-4 ay ara ile tekrar edilebilir.

DC Bead ile yapılan kemoembolizasyon tekniğinde de başlangıç tanısal anjiyografik basamaklar konvansiyonel TAKE yöntemiyle aynıdır. DC Bead ile yapılan TAKE de tümörün büyüklüğüne göre kullanılacak mikrosfer boyutu ve kemoterapötik ilaç dozu belirlenir. Seçilecek mikrosfer boyutunu belirlemede herhangi bir konsensus mevcut değildir. Doksorubisinin büyük mikrosferlerden küçüklere nazaran daha yavaş salındığı esasına bağlı olarak ilk çalışmalarda büyük ebatlı mikrosferler (500–700 μm) kullanıldı (137). Pek çok araştırmacı işleme küçük ebatlı mikrosferle başlanıp (100–300 veya 300–500 μm) takiben büyük ebatlı olanların (500–700 μm) kullanılmasını önermektedir (144). Bazı araştırmacılarda lezyon boyutuna, besleyici arterin genişliğine ve tümör vaskülarizasyonuna bakarak kullanacağı mikrosfer boyutuna karar vermektedir. Bazı enstitülerde ise mikrosferin tümör içinde en distal yerleşimini ve tümör yatağında en geniş dağılımını sağlamak için en küçük ebatlı olanları (100–300 μm) tercih etmektedirler (145). Kemoterapötik ajan olarak doksurobisin kullanılmaktadır. Her bir kutu partikül içerisine 50 mg doksurobisin konulmaktadır (2 ml DC Bead, 75 mg doksorubisin ile yüklenmekte). Her bir TAKE seansında toplam dozun en fazla 150 mg olması önerilmektedir. Yükleme işlemi DC Bead'in boyutuna bağlı olarak 60-90 dakika beklenmektedir. DC Bead radyoopak olmadığı için tetkik esnasında akım yönünü ve hedef dışı reflüyü saptamak için mevcut karışıma kontrast madde ilave edilir. İşlem esnasında partikülle yüklenmiş kemoterapötik ilaçlar geniş çaplı mikrokateter yoluyla tümörü besleyen artere gönderilir. Enjeksiyonda önerilen oran dakikada 1 cc DC Bead – kontrast karışımıdır (146).

150 mg maksimum doksorubisin dozuna ulaşınca ya da tümörü besleyen arterde akım ileri derece yavaşladığında işlem sonlandırılır. DC Bead kullanılarak yapılan işlem esnasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta her zaman ileri yönde akım olduğundan emin olunmasıdır. Hedef dışı embolizasyonlara bağlı ciddi yan etkilere (gastroduodenal ülser, pankreatit, kolesistit) yol açabilen reflü akımdan kaçınılmalıdır. İşlem esnasında kullanılan kateter ya da mikrokateter ilaç infüzyonu esnasında daha iyi kontrol sağlamak için olabildiğince tümöre yakın yerleştirilmelidir. Takiplerde rezidü, rekürren tümör saptanırsa tekrar tedaviye ihtiyaç duyulabileceğinden, geniş santral besleyici arterin tamamen oklude edilmesinden kaçınılmalı, mümkün olduğunca selektif yaklaşımla intratümöral arterler tıkanmalıdır (146). İşlem sonrası hastalar komplikasyonların erken tanı ve tedavisi adına takibe alınır. Ek şikâyet gelişmediği takdirde ertesi gün taburcu edilir.

2.2.7.4.4.6. Komplikasyonlar

Bulantı, kusma, ağrı, ateş şeklinde ortaya çıkan postembolizasyon sendromu (PES) hastaların %90'ında görülür ve 3 gün kadar sürebilir. PES'in doku iskemisine ve kemoembolizasyona inflamatuar yanıta bağlı geliştiği düşünülmektedir (147).

Major komplikasyon gelişme riski % 4–7 ve işlemi takiben 30 gün içerisinde mortalite riski %1'dir. TAKE sonrası gelişen en sık ciddi yan etki hastaların yaklaşık %2'sinde görülen karaciğer absesi, karaciğer enfarktı ve kolesistittir. İntrahepatik abse sıklıkla (%30–80) oddi sfinkter disfonksiyonu ya da sfinkterektomi hikâyesi olan veya biliyo-enterik cerrahi hikâyesi olan hastalarda gelişmektedir (148).

Vasküler anatomideki varyasyonlar komplikasyon riskini arttırmaktadır. Hedef dışı embolizasyon (gastroduodenal, sol-sağ gastrik arterler vb.) nadir görülmekle birlikte ciddi komplikasyonlardır. Geçici karın ağrısı, ülserler, gastrointestinal kanama veya iskemik mukozal nekroz şeklinde karşımıza çıkabilir. Diğer muhtemel komplikasyonlar arasında karaciğer yetmezliği, ana safra kanalı striktürü, serebral veya pulmoner lipiodol embolizmi ve ölüm sayılabilir (149). TAKE'de işlem sonrası karaciğer enzimlerinde geçici yükselme olabilir.

2.2.7.4.4.7. Takip

HCC hastalarında TAKE tedavisinin hedefi sağkalım süresini arttırmak olsa da değişik tedavi metodlarının etkinliğini değerlendirmede lokal tümör yanıtı da kullanılmaktadır. Transkateter tedavilerde tedavinin etkinliği yıllardır WHO ve RECIST kriterlerine göre tümör boyutunun radyolojik olarak ölçümü şeklinde yapılmaktadır. BT'de 2000 yılına kadar, tümör redüksiyonunun

hesaplandığı iki boyutlu anatomik ölçümleri kullanan Dünya Sağlık Örgütü kriteri (World Health WHO) standarttı. Ancak 2000 yılında, tek en uzun tümör çapının ölçümüne dayalı, RECIST olarak da bilinen yeni ilkeler benimsendi. Ancak bu kriterlerde kitle içi canlı tümör dokusu ve nekroz varlığı dikkate alınmamaktadır (150). Çoğu tümörde etkin tedaviye rağmen tümör boyutunda özellikle erken dönemde anlamlı farklılık olmayabileceğinden, bu dönemde boyut tedaviye yanıtı değerlendirmede anlamlı bir ölçek olmayabilir (151).

Barcelona 2000 Avrupa Kanser Çalışma Topluluğu (Barcelona-2000 European Association for the Study of the Liver; EASL); lokal bölgesel tedaviler sonrası oluşan nekroz alanının tümör boyutlarında gerilemeyle parallelik göstermeyebileceğini tümör cevabını değerlendirmede MRG veya dinamik BT ile elde olunan görüntülerde 'kontrastlanmayan alan' olarak tanımlanan nekrotik, tümör yükündeki azalmanın da dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır. Tümör cevap değerlendirmede kriterin tüm kitle boyutu değilde canlı tümör dokusu olması gerektiği vurgulandı (152).

Yaygın tümör nekrozuna erken dönemde tümör boyutunda küçülmenin eşlik etmeyebileceği gerçeğine bağlı olarak EASL kriterleri de tümör cevabı değerlendirmede kullanılmalıdır. Tümör boyut değişiklikleri ve kontrastlanan alan arasında özellikle erken dönem görüntülerde korelasyon yoktur. Ancak bu korelasyon 6. ay gibi daha ileri aylarda görülmektedir. Dolayısıyla antitümöral etkinin erken dönemde (1.ay) kontrastlanmadaki azalma (EASL) ve 6.ayda ise boyutta azalmayla ilgili kriterle (RECIST/WHO) değerlendirilmesi daha uygun olacaktır (145,153). Tedavi sonrası tümörde progresyon izlenirse 2'den 6 aya varan aralıklarla TAKE tekrarlanabilir (154).

Tedavinin etkinliği genellikle radyolojik olarak değerlendirilmektedir. İdeal takip aralığı bilinmemekle birlikte genellikle 1, 3 ve 6. ay ve daha sonra 6 ayda bir dinamik kontrastlı BT veya MR yapılmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Bölümü Anjiyografi ünitesinde Ocak 2007-Mayıs 2011 tarihleri arasında ilaç yüklü mikrosferler ile DEB-TAKE uygulaması yapılan HCC hastaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta bilgilerine ulaşmak için hasta kayıt dosyaları, hastane otomasyon sistemi ve elektronik görüntü arşivinden faydalanıldı. Lüzumu halinde hastalara ait son sağkalım bilgilerine ulaşmak için hasta ya da hasta yakınları telefonla arandı.

Tüm olguların kemoembolizasyon öncesi ve sonrası kayıtlı labaratuar değerleri ve görüntüleme bulguları hastane elektronik arşiv sisteminden tarandı. Tüm hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (etyoloji, asit varlığı, komplikasyonlar) özellikleri, labaratuar parametereleri (bilirubin albumin, kreatinin, INR, AFP, ALT, AST) kaydedildi.

Hastalar cinsiyetlerine göre, 65 yaş altı ve üstü olmak üzere 2 gruba ve ek hastalığı olup (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği vb.) olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Etyolojik olarak HBV, HCV pozitif olanlar ve etyolojisi bilinmeyenler olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastaların son bir ay içerisinde olan radyolojik görüntülemelerinden faydalanarak (MRG ya da BT) kitlelerin yerleşim, boyut, sayı, dağılım, karaciğerde kapladıkları yüzde alan, portal ven trombozu ve asit varlığı değerlendirildi.

Tümör hacminin karaciğer hacmine oranına göre olgular %50'nin altı ve %50'nin üstünde olanlar diye iki gruba ayrıldı. Kitlelerin maksimum çapı ölçülerek boyutu 5 cm'nin altında ve 5 cm'nin üstünde olanlar diye iki gruba ayrıldı. Birden fazla kitlesi olan hastalarda tümör boyutu RECİST kriterlerine göre kesitsel görüntülerde izlenen maksimum tümör boyutları toplamı şeklinde hesaplandı.

Kitle sayısı nodüler (tek), multinodüler (iki ve üzeri) ve diffüz oluşlarına göre 3 gruba ayrıldı.

Labaratuar parametrelerine göre de hastalar albumin değeri 3 gr/dl'nin altında ve üstünde olanlar, total bilirubin değeri 1,5mg/dl'nin altında ve üstünde olanlar ve AFP değeri 400 ng/ml'nin altında ve üstünde olanlar diye ikişer gruba ayrıldı. Bu bilgilerden yararlanılarak hastaların karaciğer fonksiyon rezervleri Child-pugh sınıflandırmasına göre (Tablo 11) evre A ve B olarak gruplandırıldı. Hastaların tümör evrelemesi için Okuda,

CLIP ve Barcelona sınıflaması kullanıldı (30,75).

Tablo 11. Child-Pugh Sınıflaması

Child-Pugh Sınılaması	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati (evre)	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Albümin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT'de uzama (sn)	1-4	4-6	>6
Billüribin (mg/dl)	1-2	2-3	>3

Child A: 5-6 puan Child B: 7-9 puan Child C: 10-15 puan

İşlem öncesi hastaların performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 12) (166) ve 0 ve 1 olarak 2 gruba ayrıldı.

Tablo 12. Hasta Performans Skorlaması için ECOG Sistemi

Skor	Tanımlama
0	Asemptomatik (Tamamen aktif)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanır)
4	Yatalak (Tamamen yatağa bağımlı)

İşlem yapılacak hastalardan öncesinde bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

3.2. İşlem öncesi değerlendirme

Hastalar klinik, laboratuar, radyolojik veya patolojik olarak HCC tanısı aldıktan sonra ilgili bölümlerce (Genel Cerrahi, Gastroenteroloji, Onkoloji) değerlendirildi. Cerrahi açıdan inoperatif oldukları kabul edilen ya da cerrahiyi reddeden hastalar işlem için girişimsel radyoloji bölümüne konsulte edildi.

Hastalar işlem öncesi TAKE endikasyonu açısından klinik, labaratuar ve görüntüleme

yöntemleri ile değerlendirildi. Genel durumu iyi olmayan (Performans durumunun ECOG skalasına göre 2 ve üzerinde), karaciğer dışı metastazı, vasküler invazyonu, portal ven trombozu, hepatik ensefalopatisi, masif asiti olan hastalarda işlem planlanmadı. Az miktarda asiti olanlarda girişim uygulandı.

Aktif enfeksiyonu olan hastalarda ve kan değerleri istenen düzeyde olmayan (INR>1,5, trombosit sayısı<50x10^9/L) hastalarda işlem ertelendi ve uygun şartlar sağlandıktan sonra DC Bead TAKE yapıldı.

Ayrıca anjiyografiyi tolere edemeyecek hastalara ve kalp-böbrek yetmezliği olan hastalara da işlem yapılmadı.

3.3. İşlem

Hastalara 8 saatlik açlığı takiben steril şartlarda lokal anestezi altında femoral arterden seldinger tekniği ile girişim yapıldı. 5F intraducer ve 5-F Simmons veya Cobra kateter kullanılarak çölyak, süperior mezenterik arter ve selektif hepatik anjiyografi yapıldı. Çölyak arter ve dalları, gastroduodenal arter çıkış noktası ve tümörü besleyen arter dalları ayrıntılı olarak ortaya konuldu, varsa hepatik arter varyasyonları, arteriyovenöz şantlar, kitlelerin yeri ve besleyici dalları belirlendi. Süperselektif anjiyografi ve TAKE işleminde 5 F konvansiyonel anjiografı katateri içinden 0.014 inch kılavuz tel aracılığı ile 2.4 ya da 2.7 F koaksial mikrokateter tümörü besleyen segmental, subsegmental hepatik arter dallarına ilerletilerek anjiyografi ve koaksiyel kateterin hepatik arterin 2. 3. segment dalları düzeyinde sabitlenmesi sonrası floroskopi altında DC Bead ile segmental veya subsegmental süperselektif kemoembolizasyon yapıldı. Kemoembolizasyon esnasında 300-500 μm ebatlı DC beadler kullanıldı. Her vial (2 cc) 50-75 mg doksorubisin ile yüklendi. Yükleme için 30-60 dakika beklendi. Daha sonra bu çözelti eşit miktarda non iyonik kontrast madde ile karıştırıldı. Karışım 50 cc'lik iki enjektöre alındı. Üç yollu musluğa birleştirilen bu iki enjektör karşılıklı itilerek karışım homojenitesi sağlandıktan sonra floroskopi kontrolü altında yavaşça enjekte edildi. Her seansta lezyona maksimum 150 mg doksorubisin uygulandı. Arteriyel akımda staz ya da reflü akım görülünce kemoembolizasyon sonlandırıldı. Daha sonra hepatik arter patensisi ve tümör devaskülarizasyonundan emin olmak için kontrol hepatik anjiyorafi yapıldı. İşlem esnasında sedasyon ve genel anestezi gereksinimi olmadı. Tedavi esnasında antikoagülasyon yapılmadı.

Bazı hastalarda tümöral yanıtın yeterli olmaması veya farklı lezyonların varlığı nedeniyle, farklı seanslarda birden fazla TAKE işlemi uygulanmıştır. Yapılan TAKE

girişim sayısına göre hastalar bir ve birden fazla yapılanlar diye iki gruba ayrıldı.

3.4. Takip

TAKE sonrası hastalar erken dönemde postembolizasyon ve diğer komplikasyonlar açısından en az 24 saat gönderildiği serviste takibe alındı. Tümör cevabını değerlendirmede AFP serum seviyesi değişiklikleri ve radyolojik görüntüleme bulguları (BT ya da MRG) kullanıldı. Radyolojik takip 1 ve 6. aylarda kontrastlı BT ya da MRG ile yapıldı. Tedaviye bağlı tümör yanıtı RECIST kriterlerine göre yapıldı (Tablo 13). Buna göre hastalar 4 gruba ayrıldı.

Tablo 13. Tedaviye yanıt değerlendirmede RECIST kriterleri

RECIST	
Tam yanıt	Tüm lezyonların yok olması
Kısmi yanıt	Lezyon çapında ≥30% azalma
Stabil Hastalık	Lezyon çapında <30% azalma veya <20% artış
Progresif Hastalık	Lezyon çapında ≥20% artış veya yeni lezyonların ortaya çıkması

Karaciğer fonksiyonları embolizasyon öncesinde ve embolizasyonun 1-3 gün-1.ayında bilirubin, albumin, AST, ALT değerleri ile değerlendirildi.

İşlemden sonraki iki haftalık süreçte gelişen komplikasyonlar TAKE ilişkili morbitide ve bu süreçte olan ölümler TAKE ilişkili mortalite olarak kabul edildi. Takiplerde asit, sarılık ve /veya ensefalopati gelişimi karaciğer yetmezliği olarak kabul edildi.

DEB TAKE tedavisi öncesi ve sonrası serum AFP değerleri karşılaştırıldı. Anlamlı düşüş olan hastalar kaydedildi.

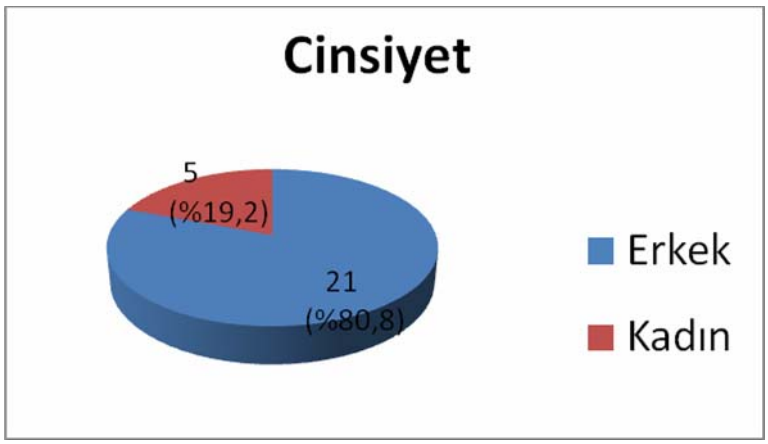
3.5. İstatistik

Sağkalım süresi ilk DC Bead TAKE uygulamasından ölüme kadar olan süre olarak hesaplandı. Bütün veriler SPSS istatistik programı (SPSS Inc, USA, Windows istatistik software 16 versiyonu) ile kaydedildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda log-rank testi uygulandı. P değerinin 0,05 den küçük olması ($P<0.05$) halinde veriler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Parametrik değerler, independent Student t testi ve Mann-Whitney U ile, nonparametrik değerler ki-kare testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Ocak 2007- Mayıs 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Bölümü Anjiyografi ünitesinde, HCC tanısı almış cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi girişimi reddeden 26 hastaya toplam 32 seansta DEB TAKE uygulandı.

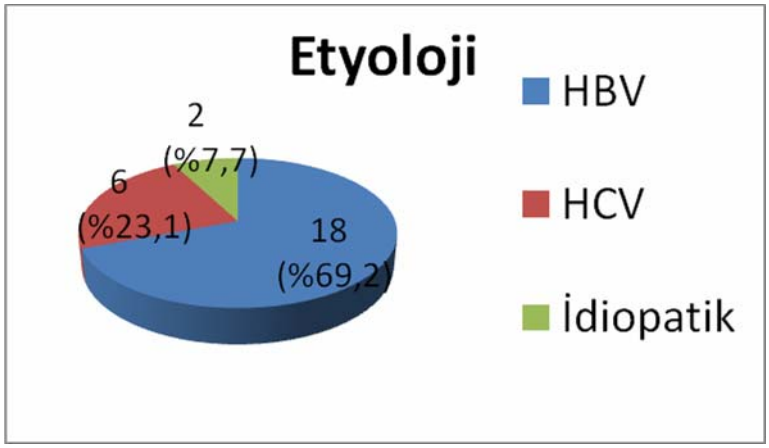
Hastaların 21'i (%80,8) erkek ve 5'i (%19,2) kadındı.



Şekil 7. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların yaşları 40 ile 86 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 67,04 idi. 65 yaş üzeri 15 (%57,7), 65 yaş altında 11 (%42,3) hasta vardı.

Etyolojik olarak hastaların 18'inde (%69,2) HBV, 6'sında (%23,1) HCV pozitifliği vardı. İki hastada (%7,7) ise etyoloji bilinmiyordu. Etyolojisi bilinmeyen gruptaki iki hasta, gruplar arası homojeniteyi sağlamak için HCV grubuna dâhil edildi.



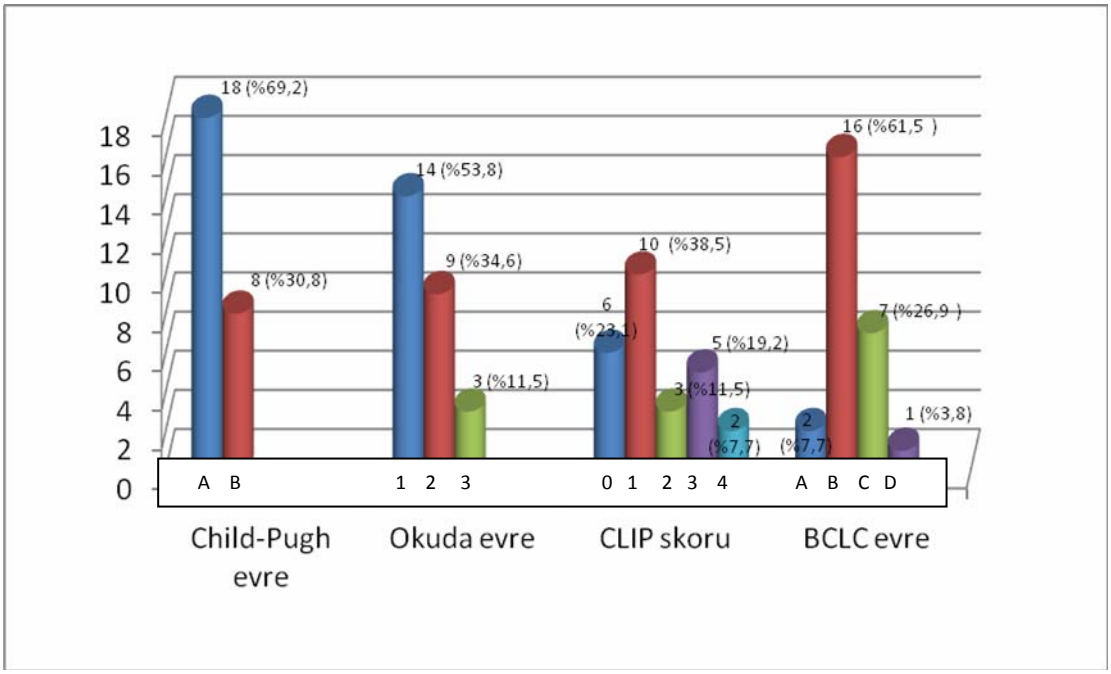
Şekil 8. Hastaların etyolojiye göre dağılımı

Karaciğer rezervi açısından Child-Pugh evreleme sistemi kullanıldı. Buna göre hastaların 18'i (%69,2) Child A, 8'i (%30,8) Child B grubundaydı. Child C grubundaki hastalar işleme alınmadığı için bu grupta hasta yoktu.

Okuda evreleme sınıflamasına göre hastaların 14'ü (%53,8) evre I, 9'u (%34,6) evre II ve 3'ü (%11,5) evre III'tü.

CLIP skorlamasına göre evre 0'da 6 (%23,1), evre 1'de10 (%38,5), evre 2'de 3 (%11,5), evre 3'de 5 (%19,2) ve evre 4'de 2 (%7,7) hasta vardı. CLIP skoru 3'ün altında olanlar, 3 ve üstünde olanlar diye tekrar sınıflandırıldı. Buna göre 1. grupta 19 (% 73,1), ikinci grupta 7 (%26,9) hasta vardı.

Barcelona evreleme sistemine göre hastaların 2'si (%7,7) evre A, 16'sı (%61,5) evre B, 7 tanesi (%26,9) evre C ve 1 tanesi (%3,8) evre D olarak sınıflandı. Gruplar arası homojeniteyi sağlamak için evre A'daki 2 hasta evre B'ye ve evre D'deki 1 hastada evre C grubuna eklendi.



Şekil 9. Evreleme sistemlerine göre hastaların dağılımı

Hastaların işlem öncesi performans skoru ECOG değerlerine göre 9 (%34,6) tanesi 1, 17 (%65,4) tanesi 0'dı.

Eşlik eden kronik hastalığı olan 14 (%53,8) ve olmayan 12 (%46,2) hasta vardı.

İşlem öncesi 10 (%38,5) hastanın AFP değeri 400 ng/ml'nin üzerinde, 16 (%61,5) hastanın ise 400 ng/ml'nin altındaydı. Serum albumin değeri 3 gr/dl altında 9 (%34,6) hasta ve 3 gr/dl üstünde olan 17 (%65,4) hasta vardı. Serum bilirubin değeri 1,5mg/dl' nin üstünde 7 (%26,9) hasta, 1,5 mg/dl'nin altında 19 (%73,1) hasta vardı. PT süresi 15 sn'nin üzerinde 14 (%53,9), 15 sn'nin altında 12 (%46,1) hasta vardı.

Toplam tümör maksimum boyutu hastalardan 5'inde (%19,2) 5 cm'den daha küçük 21'inde (%80,8) 5 cm'den daha büyüktü. Hastaların 4'ünde (%15,4) tümör karaciğer

hacminin %50'sinden daha fazlasını kaplamakta, 22'sinde (%84,6) ise %50'sinden daha azını kaplamaktaydı. Hastaların 13'ünde (%50) kitleler nodüler, 7'sinde (%26,9) multinoduler 6'sında da (%23,1) diffüz formdaydı.

Hastaların işlem öncesinde 13'ünde (%50) az miktarda asit vardı. Diğer hastalarda asit saptanmadı.

26 hastanın 20'sinde (%76,9) tek DEB TAKE girişimi ve kalan 6 (%23,1) hastada ise iki girişim uygulandı.

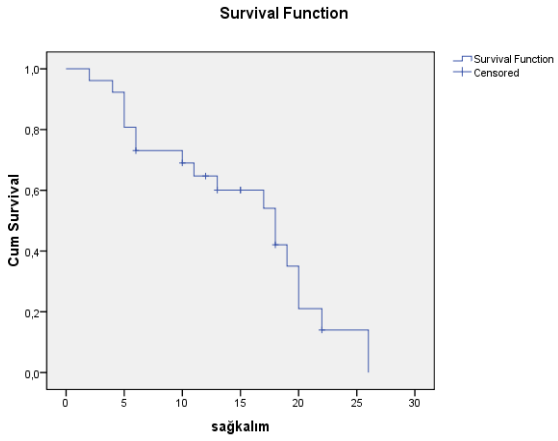
TAKE işlemi sonrasındaki kontrol BT incelemelerinde tümör yanıtı 1. ve 6. ay RECİST kriterlerine göre değerlendirildi. 1. ay değerlendirmede, 12 hastada parsiyel yanıt (%46,2), 13 hastada stabil hastalık (%50) ve 1 hastada (%3,8) progresyon izlendi. 6. ay değerlendirmede ilk 6 ay içinde eksitus olan 5 hasta değerlendirmeye alınmadı. Buna göre 6. ayda 12 hastada parsiyel yanıt (%57,1), 8 hastada stabil hastalık (%38,1) ve 1 hastada (%4,8) progresyon izlendi. Gruplar arası istatistiksel homojeniteyi sağlamak için progresyon gösteren 1 hasta stabil hastalık grubuna dâhil edildi.

Hastalarda işlem sonrası doksorubisin sistemik toksisite bulguları (alopesi, kemik iliği süpresyonu, kalp yetmezliği) ve işlem ile ilişkili major komplikasyon görülmedi.

İşlemi takiben ilk 1 ay içerisinde mortalite gözlenmedi. Takiplerde 2 hastada (%7,6) asit ve 2 hastada (%7,6) plevral efüzyon gelişti. Hastaların 23 (%88,5) tanesinde postembolizasyon sendromu görüldü.

İşlem sonrası ilk üç gün içerisindeki kontrollerde hastaların serum AST ve ALT seviyelerinde anlamlı yükselmeler izlenmiş olup bir ay sonraki takiplerinde bu değerler yaklaşık işlem öncesi seviyelerine gerilemiştir.

Eylül 2011 itibariyle 18 hasta (%69,2) eksitus olmuş, 8 hasta (%30,8) ise takiplerine devam etmekte idi. Hastalar ortalama 13,7 ay (2-26) takip edildi. Tüm grubun ortanca sağkalımı 18 aydır. 6 ve 12 aylık sağkalım oranları sırasıyla %81 ve %65'dir.



Şekil 10. Tüm grubun işlem sonrası Kaplan-Meier sağkalım grafiği

Tablo 14. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Özellik	**n(%)**
Yaş	>65 <65 Ortalama: 67,04 (40-86)	15(57,7) 11(42,3)
Cinsiyet	Erkek Kadın	21(80,8) 5 (19,2)
Etyoloji	HBV HCV İdiopatik	18(69,2) 6 (23,1) 2(7,7)
ECOG Performans statüsü	0 1	17(65,4) 9(34,6)
Tümör morfolojisi	Nodüler Multinodüler Diffüz	13(50) 7(26,9) 6(23,1)
Tümör boyutu	>5 cm <5 cm	21(80,8) 5(19,2)
Tümör hacmi	>%50 <%50	4(15,4) 22(84,6)
Albumin	>3 gr/dl <3 gr/dl	17(65,4) 9(34,6)
Bilirubin	>1,5 mg/dl <1,5 mg/dl	7(26,9) 19(73,1)
AFP	>400 ng/dI <400 ng/dI	10(38,5) 26(61,5)
PT	>15 sn <15 sn	14(53,8) 12(46,2)
Eşlik eden kronik hastalık	Var Yok	14(53,8) 12(46,2)
İşlem öncesi asit	Var Yok	13(50) 13(50)
İşlem sayısı	1 >1	20(76,9) 6(23,1)

Erkek, kadın cinsiyet arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,758).

Yaşa göre değerlendirildiğinde 65 yaş üstü ve 65 yaş altı grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,644).

Etyoloji ile sağkalım arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,252).

Child A grubundaki hastaların sağkalımının Child B grubundaki hastalara göre daha iyi olduğu görüldü (p=0,001). Child A'daki hastaların ortanca sağkalım süresi 19 ay, child B grubunda ise 6 aydır.

Okuda I ile Okuda II evresindeki hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptandı (p=0,025). Okuda II ile Okuda III grubu ile arasında sağkalım açısından fark anlamlı saptanmadı (p=0,074). Okuda I grubundaki hastaların da sağkalımı, Okuda III'dekilere göre daha iyi bulundu (p=0,01). Ortalama sağkalım süreleri Okuda I, II, III grubunda sırasıyla 18,6, 12,6 ve 6 ay olarak bulundu.

CLIP skoru <3 olan hastalar ile ≥3 olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptandı (p=001).

Barcelona evrelemesine göre evre A ve B'deki hastaların sağkalımı evre C ve D'deki hastalara göre daha iyi bulundu (p=0,001).

İşlem öncesi AFP değeri 400 ng/ml altındaki hastalar ve AFP değeri 400 ng/ml üstünde hastalar arasında sağkalım açısından fark saptanmadı (p=0,098).

Serum albumin değeri 3 gr/dl altındaki hastalar ve üstündeki hastalar arasında sağkalım açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,007). Bilirubin değeri 1,5 mg/dl altında ve üstünde olan hastalar arasında ve PT süresi 15 sn'nin üzerinde ve altında olan hastalarda sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,524, p=0,911).

Kitle boyutuna göre değerlendirildiğinde 5 cm altı ve üstü grup arasında sağkalım açısında anlamlı fark saptanmadı (p=0,918). Karaciğer hacminin %50'sinin altında tümör tutulumu ile %50'sinin üzerinde tümör tutulumu olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulundu (p=0,003). Karaciğerde yer alan kitleleri nodüler, multinodüler, diffüz tutulum gösteren hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında; nodüler ile multinoduler hastalar arasında anlamlı fark bulunmamış olup (p=0,07), nodüler ve multinodüler hastalarda sağkalım diffüz tutulum olan hastalara göre daha iyi olarak saptandı (p=0,001, p=0,027).

İşlem öncesi asit bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar sağkalım açısından karşılaştırıldıklarında asit bulunan hastalarda prognozun daha kötü olduğu görüldü (p=0,009).

PES izlenen ve izlenmeyen grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,715).

Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,588).

ECOG Performans statüsü "0" olan hastaların sağkalımı "1"olanlara göre daha iyi bulundu (p=0,001).

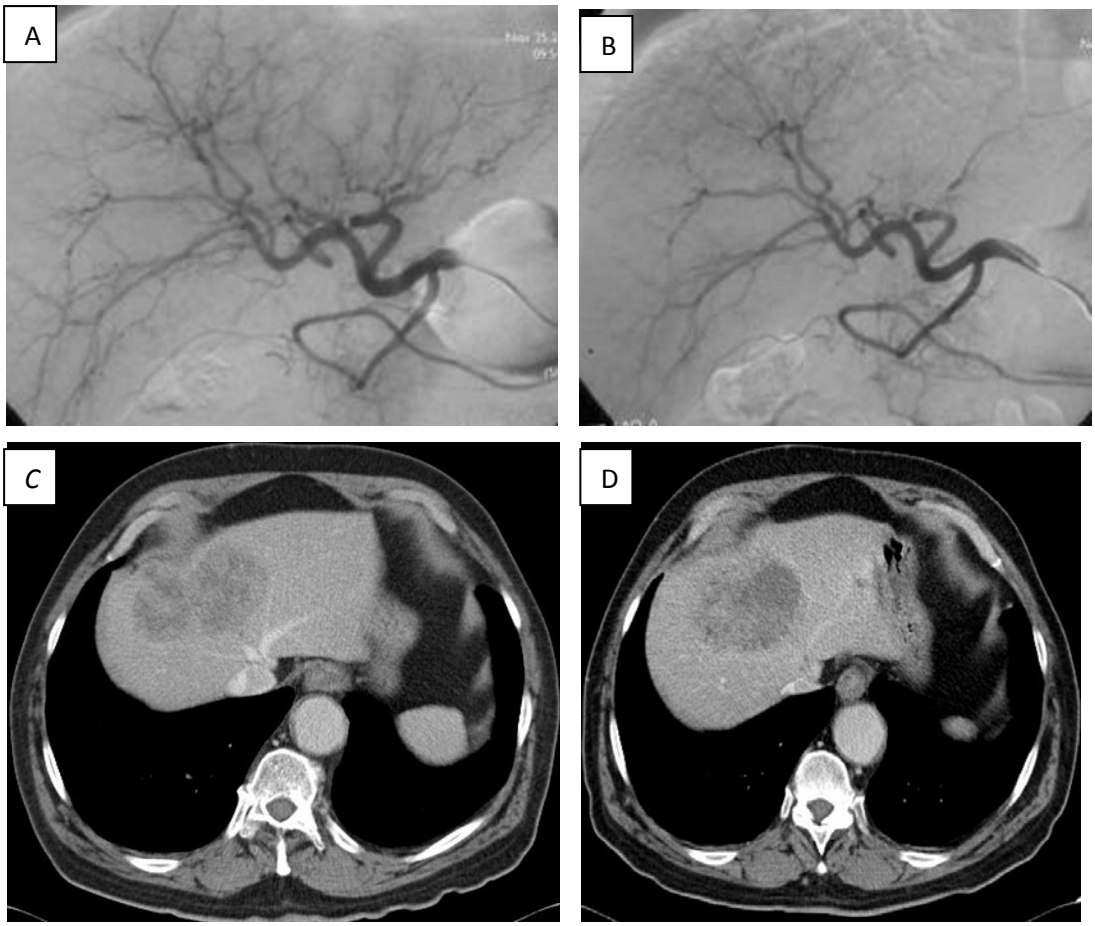
Tümör yanıtı işlem sonrası 1. ve 6. ayda radyolojik görüntülere (BT veya MRG) göre yapılmışır. Kısmi yanıt izlenen hastaların sağkalımı, stabil hastalık izlenenlere göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu bulundu (p=0,029, p=0,023).

Girişim sayısı bir ve birden fazla olan hastalar karşılaştırıldığında; sağkalımlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,852).

Karaciğer enzimleri (ALT, AST) serum düzeyleri DEB TAKE sonrası yükselse de anlamlı klinik etki oluşturmadı.

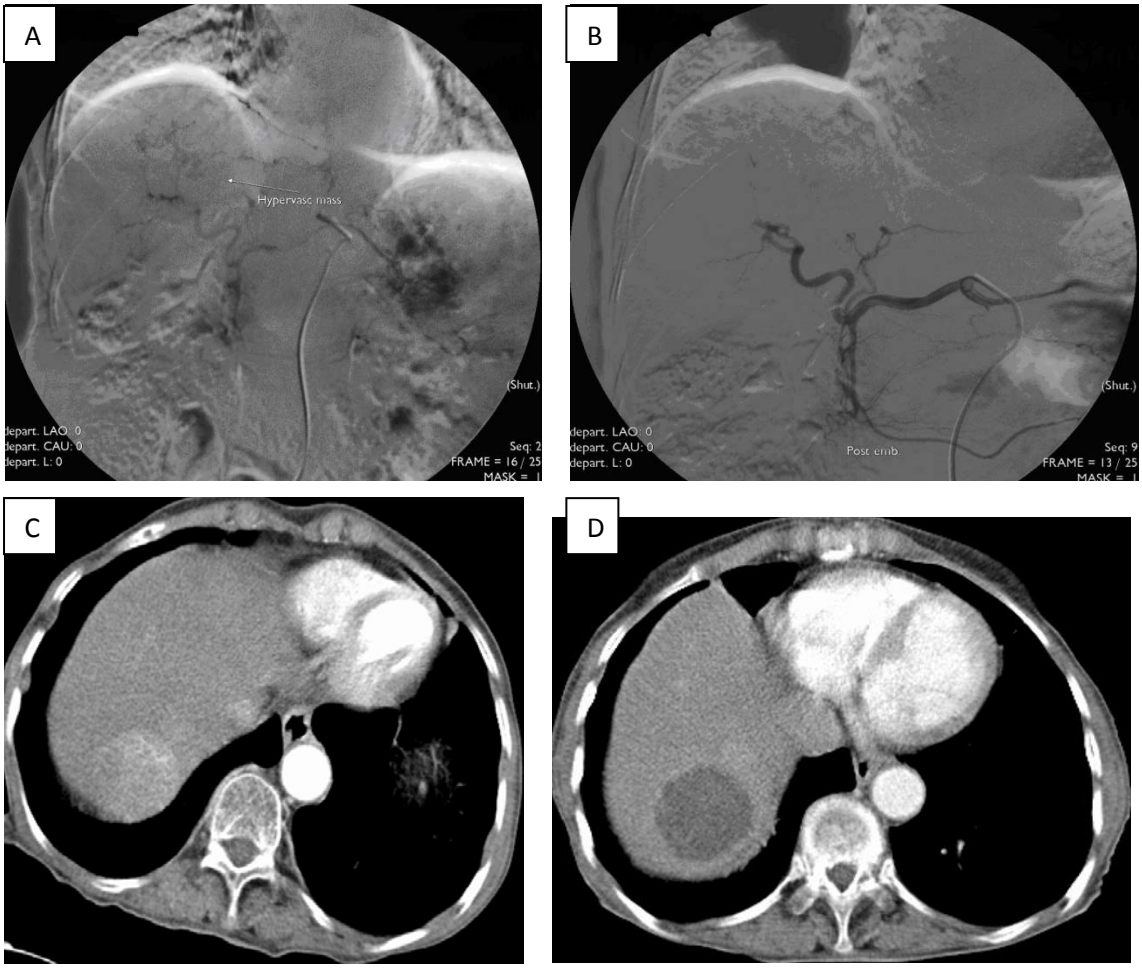
5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1:



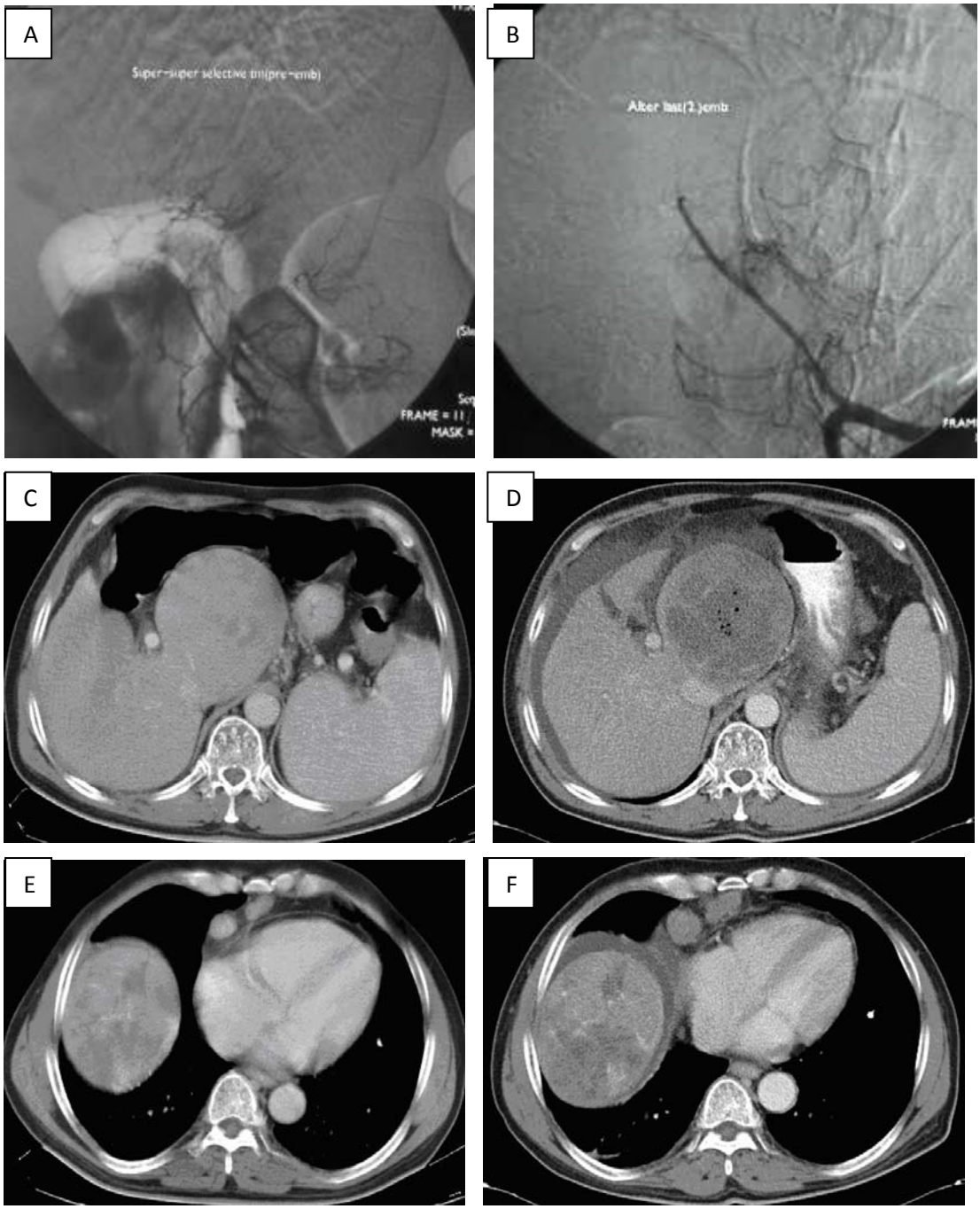
64 yaşında erkek hastada karaciğer sağ lob anterior segment yerleşimli yerleşimli HCC olgusu; A) Hepatik anjiyografide hipervasküler HCC kitlesi B) Hepatik anjiyografide DEB-TAKE sonrası hipervasküler kitle izlenmedi. C) Embolizasyon öncesi BT görüntülerinde heterojen kontrastlanan HCC kitlesi D) Embolizasyon sonrası (1 ay) BT görüntülerde kitle boyutlarında minimal azalma ve belirgin nekroz izlendi.

OLGU 2:



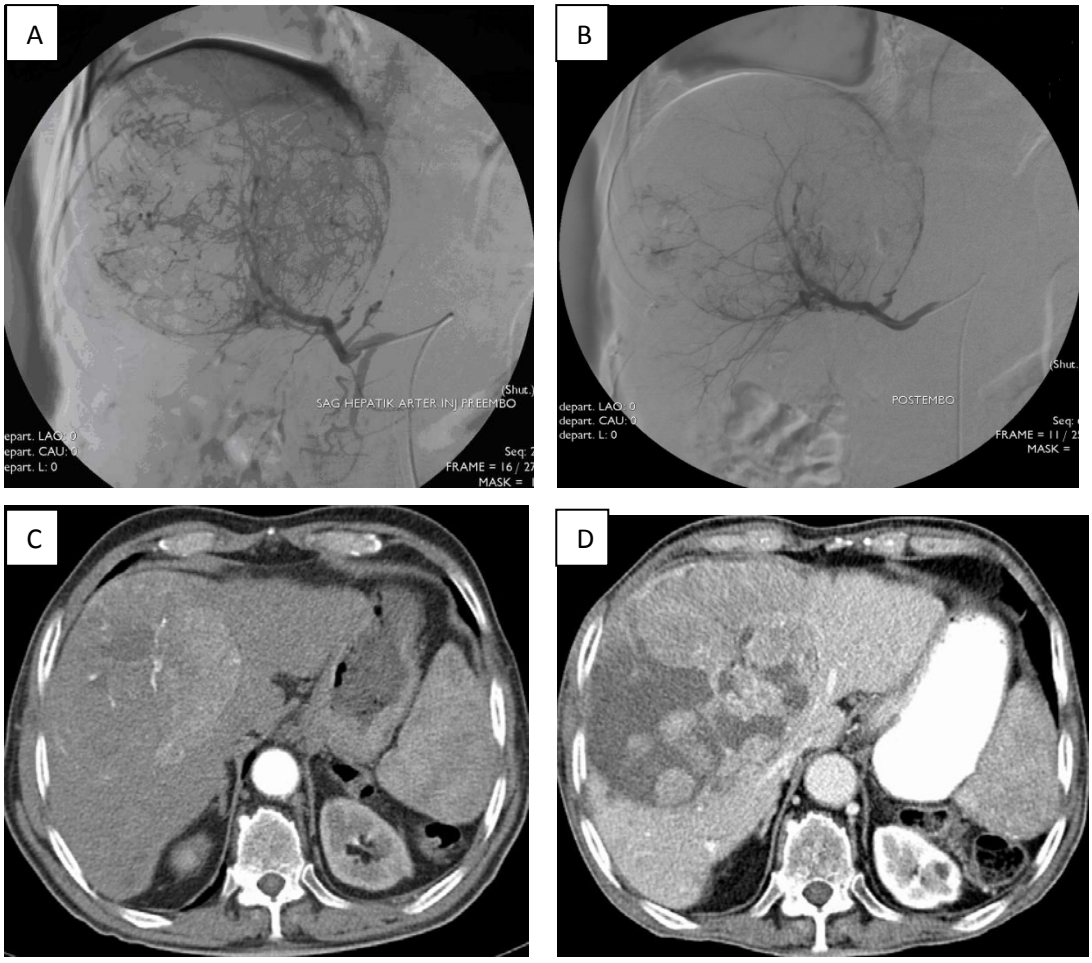
73 yaşında kadın hasta; A) Sağ hepatik anjiyografide hipervasküler kitle B) Süperselektif DEB-TAKE sonrası kontrol anjiyografide lezyonun vaskülarizasyonu seçilememekte ve tümörün tamamen embolize edildiği görülmekte C) DEB TAKE öncesi arteriyel faz BT incelemede karaciğer sağ lobta arteriyel fazda homojen belirgin kontrastlanan HCC kitlesi D) 1 ay sonraki kontrol arteriyel faz BT görüntülerde lezyonun tamamen nekroze olduğu ancak henüz boyutlarında anlamlı küçülmenin eşlik etmediği izlenmekte.

OLGU 3:



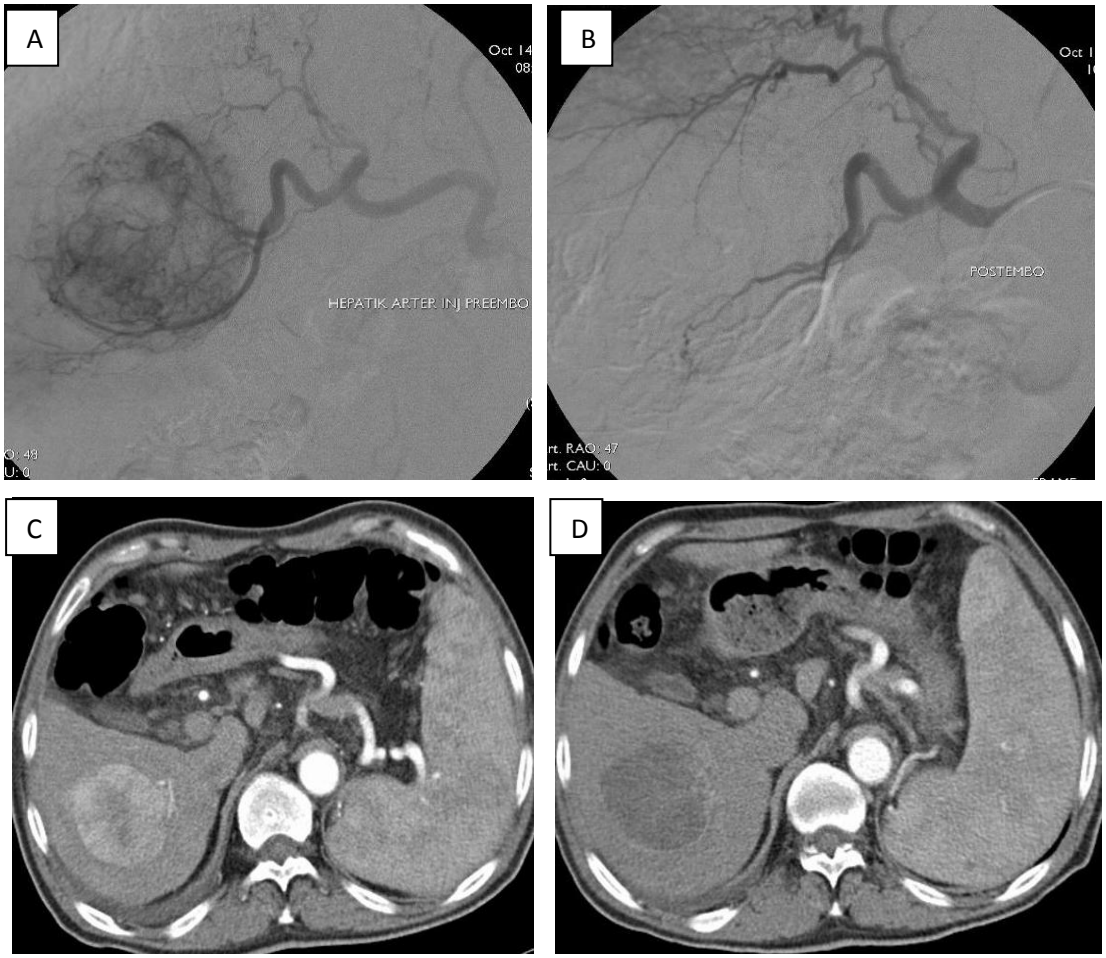
67 yaşında erkek hastada 2 adet HCC lezyonu; A) DSA'da karaciğer sağ lobta ve kaudat lobta hipervasküler HCC lezyonları B) DEB-TAKE sonrası hipervasküler lezyonlar izlenmedi. C) BT incelemede kaudat lobta belirgin kontrast tutulumu izlenen kitle lezyonu D) DEB-TAKE sonrası (1 ay) BT görüntülerde aynı lezyonun büyük oranda nekroze görünümü. Karaciğer kubbede lokalize heterojen kontrast tutulumu gösteren kitlenin E) DEB-TAKE öncesi F) sonrası BT görüntüleri.

OLGU 4:

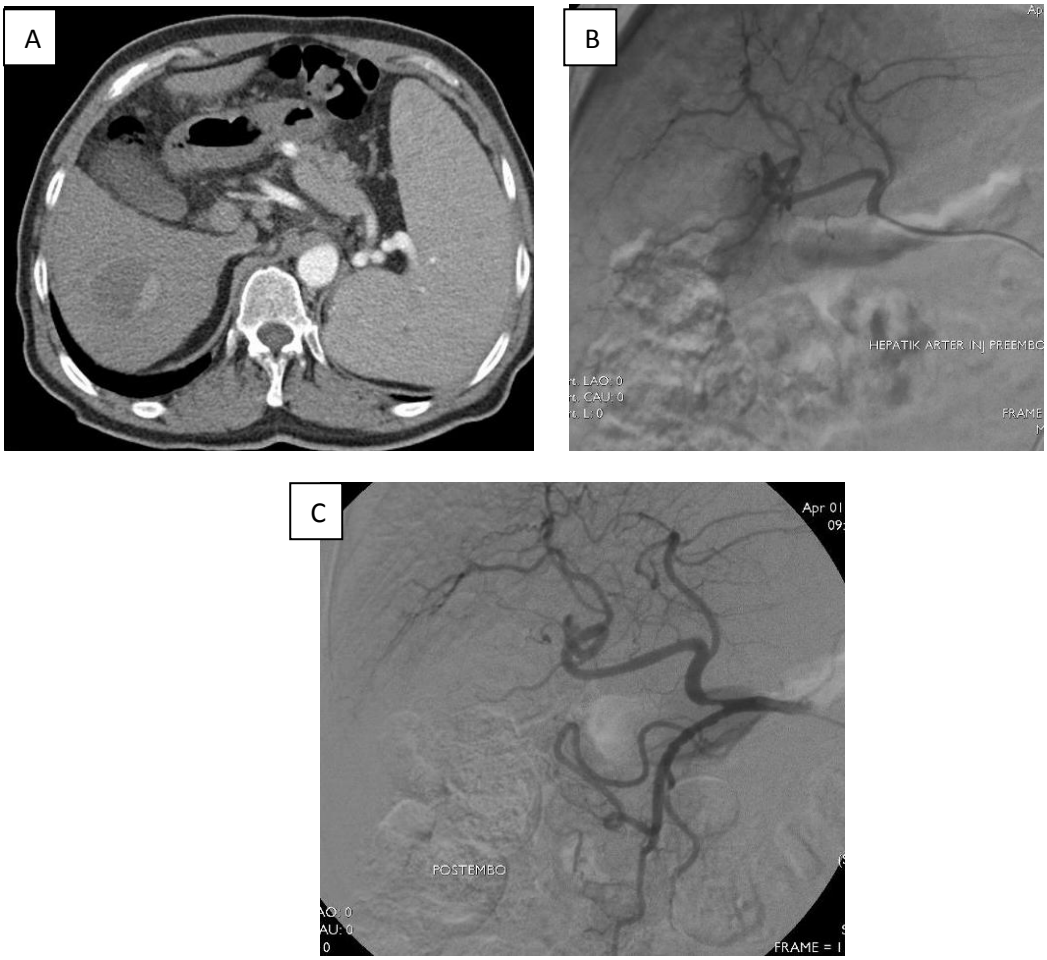


76 yaşında erkek hastada; A) DSA'da segment 8'de anarşik damarlanma gösteren hipervasküler HCC kitlesi, B) DEB-TAKE sonrası anjiyografide büyük oranda kitlesel kanlanma kaybı. C) BT incelemede girişim öncesi hipervasküler kitlenin görünümü, D) girişim sonrası belirgin nekroza rağmen kitle boyutlarında progresyon.

OLGU 5:

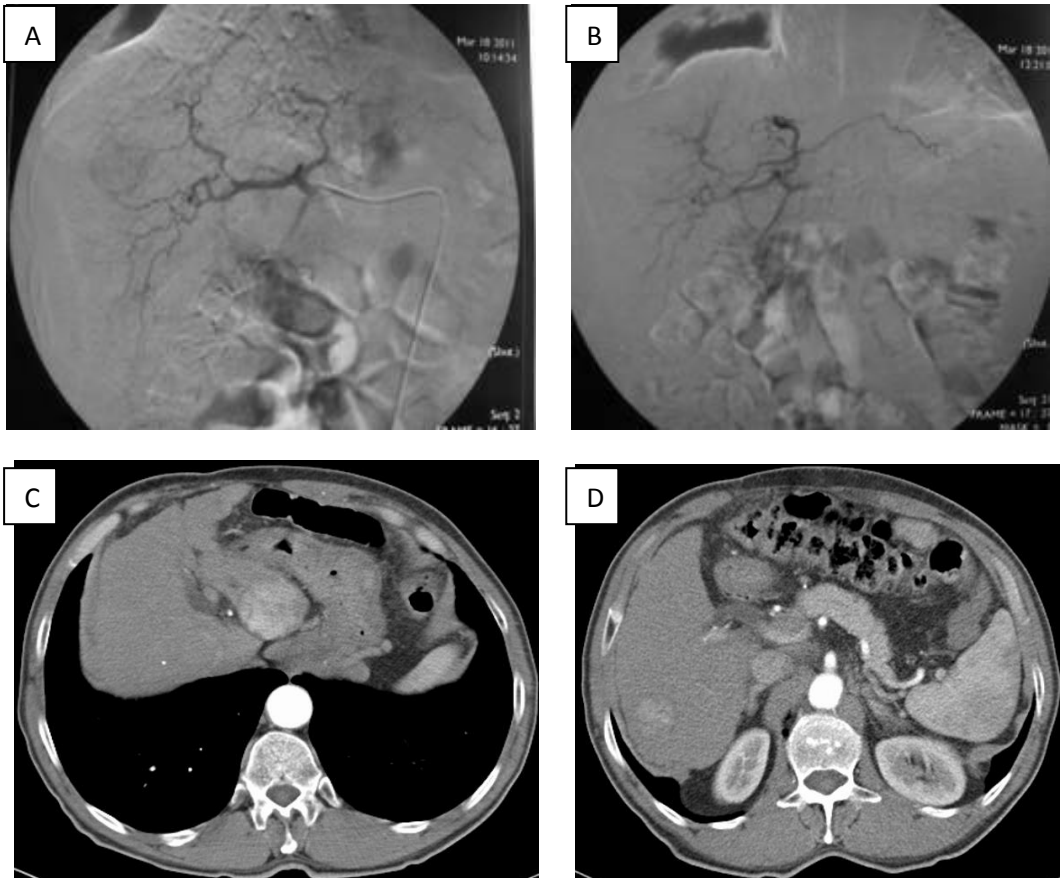


66 yaşında erkek hastada karaciğer sağ lob yerleşimli HCC olgusu; A) Anjiyografide sağ hepatik arterden yapılan enjeksiyonda kitlesel lezyonda belirgin kontrastlanma izleniyor, B) DEB-TAKE sonrası anjiyogramda tümörü besleyen vasküler yapıların embolize olduğu ve tümörün kontrastlanmadığı izleniyor, C) girişim öncesi ve D) sonrası (1 ay) arteriyel faz BT görüntülerde tümörün tama yakın nekroza gittiği görülüyor.

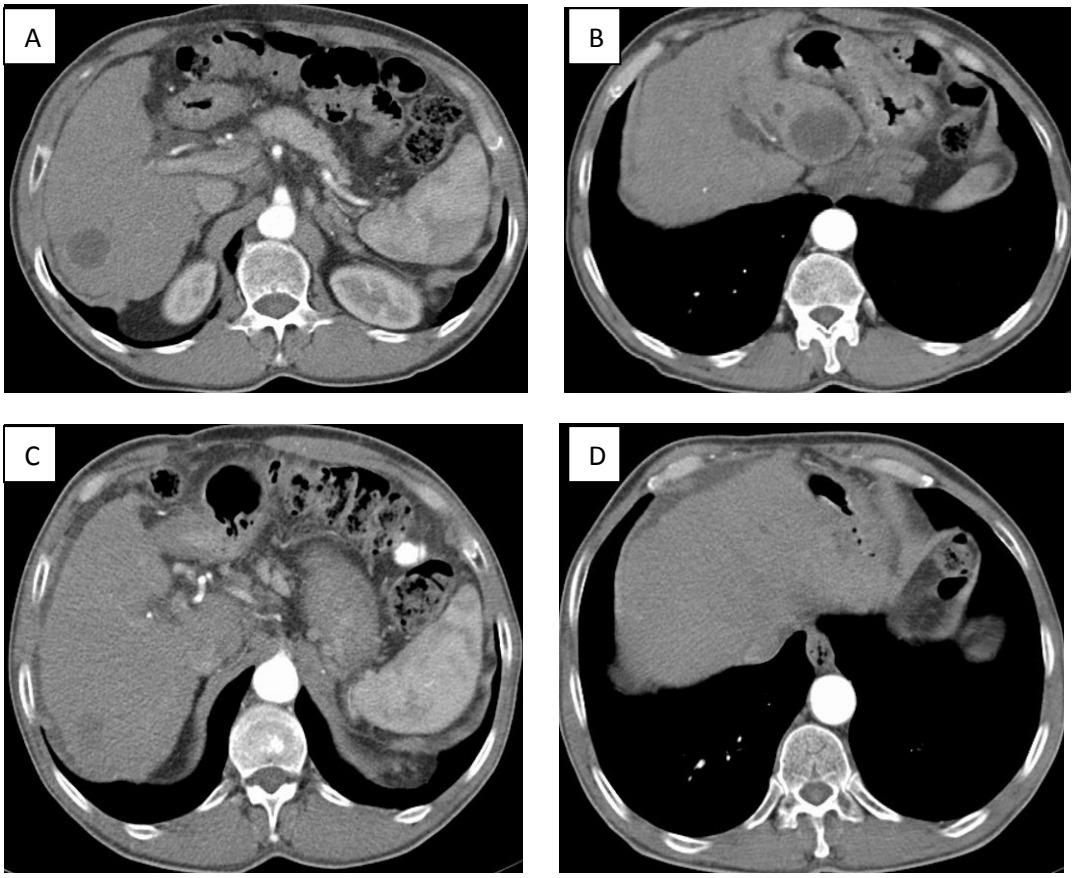


Olgu 5- Karaciğer sağ lob yerleşimli HCC olgusu 6. ay takip görüntüleri; A) Arteriyel faz aksiyel BT görüntülerde kitle boyutlarının küçüldüğü,tama yakın nekroza uğradığı ancak medyalinde nüksü temsil eden hipervasküler boyanma görülüyor , B) Anjiyografide tumor kontrastlanması görüldü. C) Tekrarlanan DEB-TAKE girişimi sonrası kontrol anjiyografik görüntülerde tümörün tamamen embolize edildiği izleniyor.

OLGU 6:



Bilobar yerleşimli HCC olgusu; A) Anjiyografide kitlesel lezyonlarda tümöral vasküler boyanma izleniyor, B) superselektif DEB-TAKE sonrası kontral anjiyografi görüntülerde HCC lezyonlarında kontrastlanma izlenmiyor, kitlelerin tam embolize olduğu görülüyor.C-D) İşlem öncesi arteriyel faz kontrastlı aksiyel BT görüntülerde belirgin kontrastlanan HCC odakları



Olgu 6’daki bilobar yerleşimli HCC olgusuna ait takip BT görüntüler; A-B) DEB-TAKE sonrası 1. ay kontrollerde arteriyel faz BT görüntülerde lezyonların tamamen nekroze uğradığı, ancak kitle boyutlarında minimal gerileme olduğu görülmekte, E-F) 6.ay arteriyel faz BT görüntülerde kitle boyutlarında anlamlı küçülme, lezyonlarda neovaskülarizasyon saptanmadı.

6.TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinom tüm dünya genelinde mortalitesi yüksek kanserlerden biridir. Günümüzde erken evre HCC'lerde potansiyel küratif olarak kabul edilen tedaviler cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyon yöntemlerdir (155). Ancak sınırlı sayıda hasta erken evrede tanı almakta ve küratif tedavilerden faydalanmaktadır.

Altta yatan siroza ve kanser evresiyle ilişkili olarak tedavi edilmeyen HCC'ler kötü prognoza sahiptir, ortanca sağkalım süresi bir yıldan azdır. Okuda ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak değerlendirilen özel bir tedavi almamış 229 HCC hastasında ortalama sağkalım süresi 1,6 ay olarak bulunmuştur. Okuda evrelerine göre ortalama sağkalım süresi Evre I için 8,3 ay, Evre II için 2,0 ay ve Evre III için 0,7 ay bulunmuştur (75). 25 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde tedavi edilmeyen HCC'lerde bir yıllık sağkalım oranı %10-%72, 2 yıllık sağkalım oranı %8-%50 arasında bulunmuştur. Benzer şekilde tedavi edilmemiş ara evre HCC hastalarında ortanca sağkalım yaklaşık 16 ay olarak bulunmuştur. Bu hastalarda tedavi seçenekleri çok sınırlı olduğu için sağkalıma katkısı olan ve ciddi yan etki oluşturmayan tedavilere yönelinmektedir (156).

TAKE küratif tedaviler için uygun olmayan hasta grubunda sağkalıma katkı sağlayabilecek primer tedavi yöntemidir (30). Randomize kontrollü çalışmalarda TAKE'nin ara evre hastalarda ortanca sağkalımı 19-20 aya çıkardığı gösterilmiştir (157).

kTAKE yıllardır kullanılıyor olmasına rağmen merkezler arasında teknik, kullanılan ilaç (doksorubisin, mitomisin, cisplatin karışımı), embolik ajan, doz açısından standartizasyon yoktur. Tedaviye cevap oranları da farklılık göstermekte ve ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilmektedir (100, 119).

Yavaş ve kontrollü biçimde, daha yüksek oranda intratümöral ilaç salınımı yaparak ilaç etkisini ve cevabını arttırmak, beraberinde sistemik toksisiteyi azaltmak için konvansiyonel TAKE'ye alternatif olarak yeni bir ilaç yüklü embolizasyon sistemi olan DEB-TAKE geliştirilmiş (133), bu yöntemin etkinliği preklinik ve klinik ön çalışmalarda gösterilmiştir (137,144,158).

Doksorubisin yüklü mikrosferlerle (DC Beads, Biocompatibles, UK) ile ilgili ilk insan deneyimleri Çinden faz I-II çalışmalar şeklindeydi. Bu çalışmada cerrahiye uygun olmayan, Child-Pugh evre A sirozu olan HCC olgularına iki aylık ara ile iki seans DEB-TAKE yapıldı (158). Faz I çalışma 25-150 mg doksorubisin doz çalışmasıydı. Faz II çalışmada 150 mg doksorubisin dozu kullanıldı. Bu grupta doza bağlı ilaç toksisitesi

görülmedi ve farmakokinetik değerlendirmede plazma doksorubisin konsantrasyonunda (49,4 ± 23,7 ng/ml) konvansiyonel TAKE'ye göre düşük pik serum seviyesi görüldü, herhangi bir sistemik toksisite bulgusu saptanmadı. Tedaviye bağlı komplikasyonlar %11,4 olarak belirtilmekle birlikte tedaviye bağlı ölüm saptanmadı. Modifiye RECIST kriterlerine göre 19 hasta (%63,3) parsiyel yanıt ve 2 hasta (%6,7) tam yanıt verdi. Buna göre de ilaç salınımlı partiküller ile tedavinin etkili ve güvenli bir yöntem olduğu belirtildi.

Benzer şekilde 2007'de Varela ve arkadaşları (102) 27 Child-Pugh evre A sirozu olan büyük multifokal HCC'li olguda bilirubin ve vücut yüzeylerine göre ayarlanmış dozda (47–150 mg) doksorubisin kullanarak ilaç salınımlı partiküllerle yaptıkları kemoembolizasyonda (DC Bead) bu tedavinin uygulanabilir, etkin ve güvenli bir yöntem olduğu sonucuna vardılar. Bu çalışmada EASL kriterlerine göre %66,6 olguda objektif tümör cevabı elde edildi. İki olguda karaciğer absesi gelişti. Birinci ve ikinci tedavi sonrası sırasıyla %41 ve %18 oranında postembolizasyon sendromu bildirdiler. Bu çalışma aynı zamanda ilaç salınımlı partiküllerle ilk defa midterm sonuçları yayınlandığı çalışma özelliğine sahipti. Ortalama 27,6 ay takibin ardından 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92,5 ve %88,9 bulundu.

Malagari ve arkadaşları tarafından yapılan, cerrahiye uygun olmayan 71 sirotik (Child-Pugh evre Ave B) HCC hastasının dâhil edildiği doksorubisin yüklü mikrosferlerle yapılan çalışmada 24 ay takiben EASL kriterlerine göre tam ve parsiyel tümör cevabı sırasıyla %16,1 ve %66,2 olarak bulundu. Otuzuncu ayda %88'lerde sağkalım oranları bildirildi. Bütün hastalarda değişik derecelerde, kendini sınırlayan postembolizasyon sendromu gelişirken, %4,2 oranında karaciğer absesi ve kolesistit şeklinde major komplikasyon gelişti. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda DEB-TAKE'nin etkili ve güvenli bir yöntem olduğu bildirildi. (144).

DEB-TAKE tedavisinin etkinliğini prospektif, randomize ve kontrollü biçimde ilk değerlendirilmesi 2009 yılında yayınlanan PRECISION V çalışması ile oldu (159). 212 hastanın dâhil edildiği bu çalışmada doksorubisin ile yapılan konvansiyonel TAKE ile doksorubisin yüklü mikrosferlerle yapılan DEB-TAKE kıyaslandı. DEB-TAKE tedavisi ile konvansiyonel yönteme göre daha yüksek oranda tam yanıt, anlamlı yanıt ve hastalık kontrolu (sırasıyla %;27-22, %52-44 ve %63-52; $p>0,05$) elde edildi. Child-Pugh evre B, ECOG skor 1, bilobar tutlumu olan hastalar ve küratif tedavi sonrası nüks gösteren hastalarda DEB TAKE tedavisi ile objektif yanıtta anlamlı artış saptandı. Ayrıca DEB-TAKE tedavisi alan grupta konvansiyonel tedavi alan gruba göre doksorubisine bağlı yan

etkide ve karaciğer toksisitesinde belirgin azalma görüldü. Ancak sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Daha sonra cerrahiye uygun olmayan HCC'lerde DEB-TAKE tedavisinin güvenliliğini ve etkinliğini değerlendiren bir prospektif faz II çalışma daha yayınlandı (145). 20 hastaya (% 75 Child-Pugh evre A, %95 ECOG performans durum skoru 0 - 1, % 60 BCLC evre C, ve ortalama tümör boyutu 6,9 cm) 34 DEB-TAKE seansı yapıldı. RECIST kriterlerine göre hastaların %10'unda parsiyel yanıt ve %90'ında stabil yanıt görüldü. EASL kriterlerine göre hastaların %60'ında objektif tümör yanıtı izlenirken, %40'ında stabil hastalık bulundu. 1 ve 2 yıllık sağkalım süreleri sırasıyla %65 ve %55, ortalama sağkalım 26 ay olarak bulundu ve DC Bead'in lokal tümör kontrolünde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

Dhanasekaran ve arkadaşlarına ait cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda konvansiyonel TAKE ile DC Bead TAKE'nin karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada da DEB ile yapılan TAKE'nin konvansiyonel yönteme göre sağkalım açısından avantajlı olduğu bildirilmiştir (160).

Dhanasekaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6-12 aylık sağkalım oranları sırasıyla %71 ve %65 (161), Kalva ve arkadaşlarının (130) yaptığı çalışmada ise %77 ve %59 olarak bulunmuştur (Tablo 15). Bizim çalışmamızda da sağkalım oranları 6-12 ay için sırasıyla %80, %57 olarak bulunmuştur. Tüm grubun ortanca sağkalım süresi 18 aydır. İlk DC Bead çalışmalarından olan Varela ve arkadaşlarının (102) yaptığı çalışmada 1 yıllık %92,5 gibi çok yüksek sağkalım oranları verilmektedir. Bunun nedeni olgu grubunun Child A hastalardan oluşması Child B ve Child C olan hastaların çalışmaya dâhil edilmemesi ile açıklanabilir.

DEB-TAKE sonrası sağkalım ve tedavi etkinliğini hangi faktörlerin etkilediğini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda yaşın, cinsiyetin, etyolojinin, tümör evresinin (Child-Pugh skoru, Okuda evresi, CLIP, BCLC), ECOG performans statüsünün, işlem öncesi serum albumin-bilirubin-AFP-PT düzeyi ve asit varlığının, tümör özelliklerinin (tip, boyut, hacim), eşlik eden kronik hastalığın, işlem sayısı ve tümör yanıt tipinin DEB TAKE sonrası sağkalıma etkisi değerlendirmeye alındı.

Tablo 15. HCC'de DEB-TAKE sonrası literatürde bildirilmiş sağkalım oranları

Çalışma	Hasta Sayısı	Child Pugh evre A/B/C (Hasta sayısı)	Sağkalım 6 ay(%)	Sağkalım 12 ay(%)
Varela, 2007	27	27/0		92,5
Malagari, 2008	71	27/44		97
Reyes, 2009	20	15/5		65
Kettenbach, 2007	30	26/4	93	
Dhanasekaran, 2009	50	24/14/12	71	65
Kalva, 2010	54	27/25/2	77	59
Sadick, 2010	24	15/9		57
Martin, 2011	118			75
Bizim çalışmamız, 2011	26	18/8	80	57

Dhanashekaran ve arkadaşlarının (161) DC Bead ile yaptığı çalışmada tümör morfolojisinin sağkalıma etkisi bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise ortalama sağkalım oranları noduler tipte 19,6 ay, multinoduler tipte 14,4 ay, diffüz tipte 6,8 ay olup diffüz tipte morfolojisi olan olgularda sağkalımın kötü yönde etkilendiğini saptadık ($p<0,05$).

Reyes ve arkadaşlarının (145) yapmış olduğu çalışmada tümör boyutuyla sağkalım ilişkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da tümör çapının 5 cm'nin altında veya üstünde olmasının sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Martin ve arkadaşları karaciğer hacminin %25'in altında kaplayan lezyonu olan hastalarda sağkalımın daha büyük boyutlu tümörü olan hastalara göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda da karaciğer hacminin %50'sinden fazlasını kaplayan tümörün varlığı DEB-TAKE sonrası sağkalımda kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Tümör evresi HCC'de prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir. Yapılan çalışmalarda HCC de kullanan evreleme sistemelerinden Child, Okuda, BCLC ve CLIP skoru prognostik faktör olarak bulunmuştur. Reyes ve arkadaşlarının (145) yapmış olduğu çalışmada BCLC A veya B olanlarda 1ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %70 iken BCLC C olanlarda %42 ve %33 olarak bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada Child ile sağkalım arasında ilişki gösterilememiş ancak Okuda prognostik faktör olarak bulunmuştur. Kalva ve arkadaşları

(130) yapmış olduğu çalışmada 6 ve 12 aylık sağkalım oranları sırasıyla Child A grubunda %91 ve %43, Child B grubunda %78 ve %31 olarak bulunmuştur. Dhanasekeran ve arkadaşlarının (161) yapmış olduğu çalışmada 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla Child A grubunda %82 ve %73, Child B grubunda % 75 ve %58 ve Child C grubunda %50 ve %0 olarak bulunmuştur; Okuda evre 1 grubunda %90 ve %67, okuda evre 2 grubunda %67 ve %24, okuda evre 3 grubunda %48 ve %0; CLIP skoru<3 olanlarda %89 ve %70, CLIP skoru≥3 olanlarda %35 ve %23, BCLC A veya B grubunda %73 ve %62, evre C grubunda %28 ve %0 olarak bulunmuş olup bu çalışmada Child, Okuda, BCLC evresi ile CLIP skoru sağkalımda prediktör faktör olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 6 ve 12 aylık sağkalım oranları sırasıyla Child A grubunda %90 ve %79, Child B grubunda % 57 ve %0 olarak bulunmuştur; okuda evre 1 grubunda %86 ve %78, okuda evre 2 grubunda %67 ve %34, okuda evre 3 grubunda %34 ve %0; CLIP skoru<3 olanlarda %90 ve %60, CLIP skoru≥3 olanlarda %28 ve %14, BCLC A veya B grubunda %100 ve %78, evre C veya D grubunda %38 ve %25 olarak bulunmuş olup bu çalışmada Child, Okuda, BCLC evresi ile CLIP skoru sağkalımda prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Serum AFP seviyesi HCC tanısında ve takipte yaygın olarak kullanılan bir tümör markerdir. DC Bead ile yapılan bazı çalışmalarda AFP sağkalımda prognostik faktör olarak gösterilmektedir (161). Ancak sensitivite ve spesitivitesi çok değişkendir. Yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranı yüksektir. Özellikle tedavi protokollerinde en etkin cevabın alındığı erken evre olgularda AFP'nin HCC tanısında yetersiz sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (31). Bizim olgularımızın %38'inde serum AFP düzeyi ≥400ng/ml olarak tespit edilmiştir. İşlem sonrası takipte 12 hastada tümör boyutlarında küçülme izlenirken biri hariç diğerlerinde AFP değerlerinde anlamlı düşüş eşlik etmedi. Bu yüzden bu tümör markerin sensitivitesi sınırlı olup hastaların klinik sonuçları ile korele edilmesi uygun olmadığını düşünmekteyiz. Sadick ve arkadaşları (162) da AFP'yi tanı ve tedavi takibinde güvenilir tümör marker parametresi olarak bulmamıştır.

Dhanasekaran ve arkadaşları yaptığı çalışmada (160) serum albumin değeri 3 gr/dl'nin altında olan hastalarda sağkalım, 3 gr/dl üzerinde olanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde albumin değerinin 3 gr/dl üzerinde olması sağkalımda pozitif prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Ara evre HCC'lerde DC Bead ile yapılan faz I-II çalışmalarda %40 ile %84 arasında değişen tümör yanıt oranları bildirilmiş (102,158) (Tablo 16). Bizim çalışmamızda

objektif tümör yanıtı RECIST kriterlerine göre 1.ayda %46,2 ve 6.ayda %57,1'dir. Çalışmamızda kısmi yanıt izlenen hastaların sağkalımı, stabil yanıt izlenenlere göre istatistiksel olarak daha iyi olarak bulundu.

Tablo 16. HCC'de DEB TAKE sonrası literatürde bildirilmiş tümör yanıt oranları

Yazar, yıl	Kriter	Ay	N	Objektif yanıt n (%)	Tam yanıt n (%)	Kısmi yanıt n (%)	Stabil hastalık n (%)	Progresyon n (%)
Poon, 2007	EASL	1	30	21 (70)	2 (7)	19 (63)	2 (7)	7 (23)
	EASL	4	28	12 (43)	4 (14)	8 (29)	3 (11)	13 (46)
Varela, 2007	EASL	6	27	18 (67)	7 (26)	11 (41)	1 (4)	5 (19)
Kettenbach, 2007	RECIST	6	30	12 (40)	8 (27)	4 (13)	1 (3)	12 (40)
Malagari, 2008	EASL	1	71	45 (63)	3 (4)	42 (59)	26 (37)	0 (0)
	EASL	4	63	53 (84)	4 (6)	49 (78)	8 (13)	2 (3)
	EASL	7	54	43 (80)	4 (7)	39 (72)	9 (17)	2 (4)
	EASL	10	8	7 (88)	2 (25)	5 (63)	1(13)	0 (0)
Lammer, 2010	EASL	6	102	53 (52)	25 (27)	23 (25)	11 (12)	30 (32)
Martin, 2011	Mod RECIST	3	118	63 (53)	15 (13)	48 (41)	44 (37)	1 (1)
	Mod RECIST	6	114	66 (58)	12 (11)	54 (47)	45 (39)	1 (1)
	Mod RECIST	12	112	62 (55)	8 (7)	32 (29)	22 (20)	4 (4)
Bizim çalışmamız	RECIST	1	26	12 (46,2)	0	12 (46,2)	13 (50)	1(3,8)
	RECIST	6	21	12 (57,1)	0	12(57,1)	8(38,1)	1(4,8)

Dhanasekaran ve arkadaşları DC Bead çalışmalarında Child-Pugh skoru, Okuda evresi, bilirubin, albumin, AFP, CLIP, ECOG performans statüsü, BCLC sağkalımda prognostik faktör olarak bulmuştur (161). Bizim çalışmamızda da Child-Pugh skoru, Okuda evresi, CLIP, BCLC, albumin, ECOG performans statüsü, işlem öncesi asit varlığı, tümör hacmi ve morfolojisi DEB TAKE sonrası sağkalımda prognostik faktör olarak bulunmuştur.

DEB-TAKE sonrası izlenen başlıca komplikasyonlar; kolesistit, karaciğer absesi, karaciğer yetmezliği, tümör rüptürü, pankreatit, plevral efüzyon, gastrik ülser kanaması,

özafageal varis kanaması ve spontan bakteriyel peritonittir (134, 163). Literatürde DEB TAKE sonrası bildirilmiş komplikasyonlar ve toksisiteler tablo 17'da özetlenmiştir.

Tablo 17. HCC'de DEB TAKE sonrası literatürde bildirilmiş komplikasyonlar ve toksisiteler

Çalışma	Hasta sayısı	Komplikasyonlar	PES	Toksisite
Varela ve ark.	27	• Karaciğer absesi (2/27) Karaciğer yetmezliği (1/27) • Hepatik arter diseksiyonu(1/27)		AST ve bilirubin seviyesinde geçici yükselme
Reyes ve ark.	20	Tümör rüptürü (1/20) • Pankreatit (1/20)	1/20	Lökositopeni grade 3 (1/20)
Poon ve ark.	35	•Tümör rupture •Karaciğer yetmezliği •Plevral efüzyon •Gastrik ülser kanama, özofagus varis kanaması •Spontan bakteriyal peritonit	27/35	•Bilirubin, AST, ALT, ve WBC de geçici yükselme
Grosso ve ark.	50	Pankreatit	9/50	AST, ALT ve GTT'de geçici yükselme
Malagari ve ark.	62	Kolesistit (1/62) •Karaciğer absesi(1/62)	62/62	AST, ALT ve GTT'de geçici yükselme
Forner ve ark.	27	Arteriyal diseksiyon (1/27) •karaciğer absesi (1/27)		
Lammer ve ark.—PRECISION	212 (102 DEB)	•karaciğer yetmezliği • GI kanama • Infeksiyon		•Alopesi (1.1%) •kemik iliği supresyon (5.4%) •Mukozit (4.3%) • Deri
Bizim çalışmamız	26	Plevral efüzyon, asit	23/26	AST ve ALT seviyesinde geçici yükselme

Ancak DEB-TAKE ile yapılan çalışmalarda konvansiyonel TAKE'ye göre düşük komplikasyon oranları elde edildiği bildirilmiştir (102, 144, 158). Literatürdeki serilerde DEB TAKE sonrası 30 günlük dönemi kapsayan tedavi ile ilişkili mortalite oranı %0 ile 1,26 arasında bildirilmektedir (102, 159, 163). Çalışmamızda işlem sonrası tedavi ilişkili mortalite görülmedi (%0). Kettembach ve arkadaşları (164) serilerinde %2 ciddi komplikasyon (geçici karaciğer yetmezliği, akut kolesistit) bildirmişlerdir. Malagari ve arkadaşları %4,2 oranında (kolesistit, karaciğer absesi ve plevral efüzyon) komplikasyon bildirmiş olup bunlardan karaciğer absesi ve kolesistiti (%2,8) ciddi komplikasyon olarak tariflemişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların takibinde akut kolesistit, abse gibi ciddi komplikasyon görülmedi. Ayrıca hastalarda işlem sonrası tedavi ile ilişkilendirilebilecek karaciğer yetmezliği gelişmedi. Hastalarımızda bu komplikasyonun az olmasınnın önemli bir nedeni işleme genelde karaciğer rezervi korunmuş (Child-Pugh A ve B) hastaların seçilmiş olması olabilir. Karaciğer yetmezliği veya toksisitesi riski altında olan Child-Pugh C hastalar ve portal ven trombozu olanların işleme alınmamıştır. Ayrıca süperselektif DEB-TAKE yaklaşımımızın da komplikasyonların az olmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Konvansiyonel TAKE çalışmalarında literatürde %1,8-%8,3 arasında değişen oranlarda asit, ensefalopati gelişimi bildirilmektedir. Malagari ve arkadaşları da DEB-TAKE çalışmalarında 10 hastada (%4,2) asit, ensefalopati gelişimi bildirmişlerdir (163). Çalışmamızda işlem sonrası 2 (%7,7) hastada takipte asit görülmüş olup hastalarımızda ensefalopati gelişmedi.

Plevral efüzyon genellikle embolizasyonu takiben 1-5 gün arasında ortaya çıkan hafif bir komplikasyondur. Malagari ve arkadaşları serilerinde %1,8 ile %3,7 arasında plevral efüzyon bildirmişlerdir (163). Poon ve arkadaşları da DEB TAKE sonrası 1 (%3,3) hastada plevral efüzyon gelişimi bildirmektedirler (158). Çalışmamızda işlem sonrası 2 (%7,7) hastada plevral efüzyon görülmüştür. Plevral efüzyonun embolizasyonun yaygınlığı ile ilişkili olduğu ve daha çok uygunsuz embolizasyon sonrası geliştiği düşünülmektedir (163).

Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme literatürde pek çok kTAKE ve DC Bead çalışmasında da bildirilmektedir (105, 110). Çalışmamızda karaciğer enzimlerinde işlem sonrası birkaç gün geçici anlamlı yükselme izlenmiş olup (p=0,001), işlemi takiben 1 ay sonraki değerler işlem öncesi değerler ile kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir.

Çalışmamızda hastalarda işlem sonrası doksorubisine bağlı sistemik toksisite (alopesi, kemik iliği supresyonu, kardiyak problemler, mukozit) bulgularına rastlanmamıştır.

Bununla birlikte Lammer ve arkadaşları yaptığı randomize çalışmanın DC Bead grubunda %11,8 oranında sistemik toksisite görülmüştür. Ancak komplikasyon oranı çalışmanın konvansiyonel TAKE grubuna (%25,9) göre anlamlı düşüktür. DC Bead grubunda %2,2 oranında alopesi görülürken, konvansiyonel TAKE grubunda alopesi oranı %19,4'dür (159).

Postembolizasyon sendromu işlem sonrası ateş, ağrı, halsizlik, bulantı, kusma veya karın ağrısı şeklinde ortaya çıkan kendini sınırlayan bir durumdur. Postembolizasyon sendromu DEB-TAKE sonrası sık görülmektedir. Bu durumla ilgili standart kriterlerin olmaması nedeniyle literatürde değişik çalışmalarda çok farklı PES oranları verilmektedir. Poon ve arkadaşları (158) DC Bead sonrası 27 hastada (%77,1) PES bildirmiştir. Varela ve arkadaşları (102) 27 hastanın 10'unda (%37), Malagarı ve arkadaşları (144) ise tüm hastalarda PES geliştiğini bildirmişlerdir. Lammer ve arkadaşları (159) ise çalışmalarının hem kTAKE grubunda hem de DC Bead grubunda çok düşük PES oranları bildirmiştir (% 25,9 ve % 24,7). Bizim çalışmamızda DEB TAKE sonrası ilk 24-48 saat içerisinde 26 hastadan 23'ünde (%88) değişik derecelerde post embolizasyon sendromu (PES) gelişmiştir. PES gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

7. SONUÇ

26 HCC'li hastayı içeren çalışma grubumuzda 32 DEB-TAKE girişimi sonrası 1. ve 6. ay takipleri ile girişimin etkinliği ve hasta sağkalımı değerlendirildi.

Çalışma sonucunda Child-Pugh evresi, Okuda evresi, CLIP, BCLC, albumin, ECOG performans statüsü, işlem öncesi serum albumin seviyesi, asit varlığı, tümör hacmi ve morfolojisi DEB-TAKE sonrası sağkalımda prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Çalışma gurubunun küçük olması, hastaların takip süresinin kısalığı, inoperatif HCC'lerde uygulanan diğer konvansiyonel TAKE yöntemleri ile karşılaştırma yapılmaması ve çalışmanın retrospektif olması nedeniyle çalışmamız bir ön çalışma niteliğindedir. DEB-TAKE konusunda literatür çalışmalarının izlenmesi sonucu çok kapsamlı çalışmaların henüz yayınlanmadığı gözlemlenmiştir.

DEB-TAKE iyi tolere edilen, güvenli, konvansiyonel TAKE'ye nazaran kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ancak etkinliğini değerlendirmek için yeni prospektif geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın gelecekte DEB-TAKE'nin konvansiyonel TAKE'nin yerini alacağı kanısındayız.

8.ÖZET

Amaç:

İlaç yüklü partiküllerle yapılan transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE); inoperatif hepatosellüler karsinomun (HCC) paliyatif tedavisinde yeni bir seçenektir. Literatürde HCC'li hastaların tedavisinde DEB-TAKE'nin etkinliği hakkında sınırlı bilgi vardır. Bu çalışmanın amacı inoperatif HCC olgularında DEB-TAKE tedavisinin etkinliğini (sağkalım, tümör cevabı) ve güvenliliğini değerlendirmek; aynı zamanda bu hastalarda DEB-TAKE sonrası sağkalımda prognostik faktörleri belirlemektir.

Materyal metod:

2007-2011 yılları arasında inoperatif HCC'si olan, 40-86 yaş arası (ort. 67,04) 5'i kadın ,21'i erkek toplam 26 HCC olgusuna (18 Child-Pugh A ve 8 Child-Pugh B) doksorubisin yüklü partikülle kemoembolizasyon uygulandı. 20 hastaya tek , kalan 6 hastaya çift girişim uygulandı. Sağkalım ve tümör yanıt oranları saptandı. Sağkalım süresi ilk transkateter tedavisinden ölüme kadar olan süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda log-rank testi uygulandı. Grupların 6. ve 12. ay ortanca sağkalım süreleri hesaplandı. Tümör yanıt oranları RECIST kriterleri göz önüne alınarak 1. ve 6. ayda BT ya da MRG bulgularına göre saptandı. Child-pugh evre C ve portal ven trombozu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Bulgular:

DEB-TAKE'nin ilk uygulanmasını takiben olguların 6.ay ve 1 yıllık yaşam süreleri sırasıyla %80 ve %57 olarak saptandı. 1. ve 6.ayda objektif tümör yanıt oranları sırasıyla %46,2 ve %57,1 olarak bulundu. Child-Pugh evresi, Okuda evresi, Cancer of the Liver Italian Programme (CLIP) skoru, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evresi, serum albumin seviyesi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statüsü (PS), tümör morfolojisi ve hacmi DEB-TAKE sonrası sağkalımda prognostik faktörler olarak saptandı. Bütün girişimler teknik olarak başarıyla tamamlandı ve işleme bağlı majör komplikasyon görülmedi.Takiplerde 18 hasta öldü, 8 hasta yaşamaktadır.

Sonuç:

Çalışmamız sonucunda inoperatif HCC olgularında DEB-TAKE'nin seçilmiş hasta gruplarında güvenli ve iyi tolere edilebilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte tedavi etkinliğini değerlendirecek prospektif randomize kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, ilaç yüklü partikül, DEB-TAKE

9. ABSTRACT

Objective:

Transarterial chemoembolization (TACE) with drug-eluting beads (DEB) is a new palliative treatment method for patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Little is known about the efficiancy of DEB-TACE for patients with hepatocellular carcinoma (HCC). The purpose of our study was to evaluate treatment efficacy (survival rate, tumor response), safety of DEB-TACE for inoperable HCC and also to identify the predictors of survival in patients with unresectable HCC.

Materials and Methods:

Patients who underwent DEB-TACE for unresectable HCC during 2007-2011 were studied. Twenty six patients (18 Child-Pugh A, 8 Child-Pugh B) underwent chemoembolization with doxorubicin DEB. They included 5 women and 21 men, with a mean age of 67,04 years (range 40-86 years). 20 patients had one DEB-TACE procedure and remaining 6 had two procedures. Survival and tumor response rates were estimated. Survival was calculated from the day of first transcatheter therapy. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier estimations. Survival curves were compared using the log-rank test.. Overall median survival and survival at 6 and 12 months were calculated. Response rate was assessed using RECIST criteria on CT/MRI at 1 and 6 months Patients with advanced liver disease (Child-Pugh Class C) and portal vein thrombosis were not included in the study.

Results:

Overall survival rates at 6 months, and1 year from the first administration of doxorubicin DEB TACE were 80% and 57% respectively. At 1 and 6 months, objective tumor responce rates were 46,2% and 57,1% respectively. Child-Pugh class, Okuda staging, Cancer of the Liver Italian Programme (CLIP) score, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging, serum albumin level, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), tumor morphology and volume were found prognostic factors on survival. All of the procedures technically succesful, and there were no major complications. Eighteen patients died during the study period and 8 remained alive.

Conclusion:

Transarterial chemoembolization with DEB is safe, effective and well tolerated in patients with inoperable HCC. Also additional prospective randomized controllled studies are required to assess efficiancy of DEB-TACE.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, drug-eluting beads, DEB-TACE

10. KAYNAKÇA

1. Sherif R. Z. Abdel-ih, MD, Mark Bloomston. Liver Anatomy. Surg Clin N Am 2010;90:643–53.

2. Liver. In Drake RL, Vogl AV, Mitchell AVM, editors. Gray's Anatomy for Student's. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elseiver, 2010:285-7.

3. Liver. In Moore KL, Agur AMR, Dalley AF, editors. Essential Clinical Anatomy. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2011:167-8.

4. Vauthey JN, Rousseau DL Jr. Liver imaging. A surgeon's perspective. Clin Liver Dis 2002;6:271-95.

5. Soyer P: Segmental anatomy of the liver: Utility of a nomenclature accepted worldwide. AJR Am J Roentgenol 1993;161:572–3.

6. Vauthey JN. Liver imaging: A surgeon's perspective. Rad Clin North Am 1998;36:445–57.

7. Blumgart LH, Belghiti J. Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:3–30.

8. Erbay N, Raptopoulos V, Pomfret EA,Kamel IR, Kruskal JB. Living donor liver transplantation in adults: vascular variants important in surgical planning for donors and recipients. AJR Am J Roentgenol 2003;181:109–14.

9. Saylisoy S, Atasoy C, Ersöz S, Karayalçin K, Akyar S. Multislice CT angiography in the evaluation of hepatic vascular anatomy in potential right lobe donors. Diagn Interv Radiol 2005;11:51-9.

10. Michels NA: Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. Am J Surg 1966;112:337-46.

11. Gruttadauria S, Scotti Foglieni C, Doria C, Luca A, Lauro A, Marino The Hepatic Artery in Liver Transplantation And Surgery: Vascular Anomalies in 701 Cases, Clin Transplant 2001;15: 359–63.

12. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. Surg Clin N Am 2004;84:413–35.

13. Koc Z, Oguzkurt L. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. Diagn Interv Radiol 2007;13:75-80.

14. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The ıncidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. Oncologist 2010;15:5–13.

15. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7:448–58.

16. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002.CA Cancer J Clin 2005; 55:74–108.

17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clın 2011;61:69–90.

18. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. Oncologist 2010;15:14–22.

19. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol 2008;14:4300–8.

20. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol 2005;3:27.

21. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108.

22. Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. Infect Dis Clin N Am 2010;24:899–919.

23. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004;127:5–16.

24. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. Dig Dis Sci 2001;46:1022-8.

25. Ökten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma etiyolojisi. Güncel Gastroenteroloji 2003;7:187-91.

26. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007;132:2557–76.

27. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. Semin Liver Dis 2010;30:3-16.

28. Schwartz JM, Larson AM, Gold PJ, et al. Hepatocellular carcinoma: A one year experience at a tertiary referral center in the United States. Hepatology 1999;30:278.

29. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-36.

30. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology 1999;29:62-7.

31. Bruix J, Sherma M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2010;1-35.

32. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998;27:273-8.

33. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al, 2010, HALT-C Trial Group. Des-gammacarboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2010;138:493-502.

34. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009;137:110-8.

35. Nakamura S, Nouso K, Sakaguchi,K, et al. Sensitivity and specificity of des-gammacarboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. Am J Gastroenterol 2006;101:2038-43.

36. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut 2001;48:251-9.

37. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999;340:745–50.

38. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. J Med Screen 1999;6:108–10.

39. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999;13:623–35.

40. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007;357:2277–84.

41. Anis M, Irshad A. Imaging of hepatocellular carcinoma: practical guide to differential diagnosis. Clin Liver Dis 2011;15:335–52.

42. Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: From surveillance to molecular targeted therapy. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:439-52.

43. Shapiro RS, Wagreich J, Parsons RB, et al. Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. AJR Am J Roentgenol 1998;171:1203–6.

44. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. Radiology 2003;226:533-42.

45. Saar B, Kellner-Weldon F. Radiological Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. Liver Int 2008;28:189-99.

46. Teefey SA, Stephens DE, Weiland DH. Calcification in hapatocelluler carcinoma: not always indicator of fibrolamellar histology. AJR 1988;151:717-20.

47. Wilson SR, Withers CE. The liver. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW,editors. Diagnostic ultrasound. 3rd ed. St Louis (MO): CV Mosby Co 2005;77–146.

48. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretations and pitfalls. Radiology 1996;201:1-9.

49. Franca AV, Elias Junior J, Lima BL, et al. Diagnosis, Staging and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Braz J Med Biol Res 2004;37:1689-705.

50. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, et al. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. World J Gastroenterol 2009;15:1301-14.

51. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2008;48.848–57.

52. Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, et al. Real time elastography—a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Gastrointestin Liver Dis 2009;18:439–46.

53. Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F, et al. Hemangioma-like lesions in cirrhotic liver disease: diagnostic evaluation in patients. Radiology 2001;220:337–42.

54. Ollet MD, Jeffry RB Jr, Nino Murcia M, et al. Dual Phase Helical CT of the Liver: Value of Arterial Scans in the Detection of Small (<1.5cm) Malignant Hepatic Neoplasms. AJR Am J Roentgenol 1995;164:879-84.

55. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008;47:97–104.

56. Iannaccone R, Piacentini F,Murakami T, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: helical CTand MR imaging findings with clinical-pathologic comparison. Radiology 2007;243:423–30.

57. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Carr BI. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. Radiology 2002;222:89–94.

58. Mitsuzaki K, Yamashita Y, Ogata I, et al. Multiple-phase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrhosis: contrast-injection koprotocol and optimal timing. AJR Am J Roentgenol 1996;167:753–7.

59. 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;13:1252-6.

60. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2001;5:123–144.

61. Ikeda K, Saitoh S, Koida I,et al. Imaging Diagnosis of Small Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 1994;20:82-7.

62. Willatt MJ, Hussain KH, Adusumilli S, et al. MR imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. Radiology 2008;247:311–30.

63. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resectedhepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. AJR Am J Roentgeno 2009;193:438-44.

64. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography radiologic-pathologic correlation. Radiology 2009;252:605–14.

65. Kim T, Baron RL, Nalesnik MA. Infarcted regenerative nodules in cirrhosis: CTand MR imaging findings with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2000;175:1121–5.

66. Mc Cless EC, Gedgahder Mc Claas RD. Screening for diffuse and focal liver disease: the case for hepatic scintigraphy. J Clin Ultrasound 1984;12:75-81.

67. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme M.P, et al. Imaging of Atypical Hemangiomas of the Liver with Pathologic Correlation Radiographics 2000;20:379-97.

68. Khan MA, Coms CS, Brunt EM, et al. Positron esion tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2000;32:792–7.

69. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine -18 FDG positron esion tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1999;94:3314–9.

70. Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK. Dual tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. J Nucl Med 2007;48:902–9.

71. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al. Angiography of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 105 resected tumors. AJR 1986;147:525-9.

72. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2008;7:237-57.

73. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2005;40:225-35.

74. Wong R, Frenette C. Updates in the Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterol Hepatol 2011;7:16-24.

75. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;56:918-28.

76. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;31:840-5.

77. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. Gut 2005;54:411-418.

78. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. J Hepatol 2006;44:723-31.

79. Cabibbo G, Antonucci M, Genco C.Update on new approaches in the management of hepatocellular carcinoma Hepatic Medicine: Evidence and Research 2010;2:163–73.

80. Forner A RM, Rodrigruez de Lope C, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: the BCLC Update and Future Prospects Semin Liver Dis 2010;30:61–74.

81. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M, Strategies fort he management of the hepatocellular carcinoma. Nat Clin Pract Oncol 2007;4:424-32.

82. Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Abdom Imaging 2011;36:677-83.

83. Ikai I, Arii S, Kojiro M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. Cancer 2004;101:796–802.

84. Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. Ann Surg. 2007;245:36-43.

85. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693–9.

86. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver Transplantation For Hepatocellular Carcinoma: Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. Hepatology 2001;33:1394-403.

87. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. Ann Surg 2008;248:617–25.

88. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:1505–14.

89. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. Hepatology 2008;48:819–27.

90. Vakili, K. et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Increased recurrence but improved survival. Liver Transpl. 2009;15,1861–66.

91. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378–90.

92. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view Gastroenterol. Hepatol 2010;7:448–58.

93. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009;49:453-9.

94. Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Ann Surg 2009;249:20–5.

95. Davis CR. Interventional radiological treatment of hepatocellular carcinoma. Cancer Control 2010;17:87-99.

96. Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview. Radiology 2011;259:641-57.

97. Tadavarthy SM, Knight L, Ovitt TW, Snyder C, Amplatz K. Therapeutic transcatheterarterial embolization. Radiology 1974;112:13 -6.

98. Patt YZ, Mavligit GM, Chuang VP, et al. Percutaneous hepatic arterial infusion (HAI) of mitomycin C and fl oxuridine (FUDR): an effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in the liver. Cancer 1980;46:261–5.

99. Patt YZ, Chuang VP, Wallace S, Benjamin RS, Fuqua R, Mavligit GM. Hepatic arterial chemotherapy and occlusion for palliation of primary hepatocellular and unknown primary neoplasms in the liver. Cancer 1983;51:1359–63.

100. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodoL chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164–71.

101. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randoed controlled trial. Lancet 2002;18:1734–9.

102. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 2007;18, 46:474 – 81.

103. Constantin M, Fundueanu G, Bortolotti F, Cortesi R, Ascenzi P, Menegatti E. Preparation and characterisation of poly(vinyl alcohol)/cyclodextrin microspheres as matrix for inclusion and separation of drugs. Int J Pharm 2004;285:87–96.

104. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-theart brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. III. Comprehensive literature review and future direction. J Vasc Interv Radiol 2006;1:1571–93.

105. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2008;19:862–9.

106. Kim KW, Bae SK, Lee OH, Bae MH, Lee MJ, Park BC. Insulin-like growth factor II induced by hypoxia may contribute to angiogenesis of human hepatocellular carcinoma. Cancer Res. 1998;15:348-51.

107. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution Hepatology 1998;27:1578–83.

108. Lencioni R, Crocetti L, De Simone P, Filipponi F. Loco-regional interventional treatment of hepatocellular carcinoma: techniques, outcomes, and future prospects.Transpl Int 2010;23:698-703.

109. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): Assessment of hepatic arterial embolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2006;29:522-9.

110. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: A consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:13-23.

111. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectablehepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (Thera Sphere): safety,tumor response, and survival. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1627-39.

112. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and effi cacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology 2008;47:71–81.

113. Ali SM. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma using TheraSphere®Saudi J Gastroenterol 2011;17:215–7.

114. Murthy R, Eng C, Krishnan S, Madoff DC, Habbu A, Canet S, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolotherapy in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab or bevacizumab. J Vasc Interv Radiol 2007;18:1588–91.

115. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:919–24.

116. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. J Clin Oncol 1984;2:498–504.

117. Kim JH, Yoon HK, Kim SY, Kim KM, Ko GY, Gwon DI, Sung KB. Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1291-8.

118. Kruskal JB, Hlatky L, Hahnfeldt P, Teramoto K, Stokes KR, Clouse ME. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. J Vasc Interv Radiol 1993;4:741–7.

119. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et all. Cardiovascular and Inervent Radiol, Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? Asystematic review of cohort and randomized studies 2007;30:6-25.

120. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma . Radiology 1983;148:397–401.

121. Terayama N, Matsui O, Gabata T, et al. Accumulation of iodized oil within the nonneoplastic liver adjacent to hepatocellular carcinoma via the drainage routes of the tumor after transcatheter arterial embolization . Cardiovasc Intervent Radiol 2001;24:383-7.

122. Chou FI, Fang KC, Chung C, et al. Lipiodol uptake and retention by human hepatoma cells. Nucl Med Biol. 1995;22:379-86.

123. Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, et al. Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. Invest Radiol 1994;29:990-93.

124. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. Cancer 1990;66:1897-903.

125. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S . Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 1989;170:783–86.

126. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2010;52:762-73.

127. Alba E, Valls C, Dominguez J, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. AJR Am J Roentgenol 2008;190:1341–8.

128. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. J Vasc Interv Radiol 2005;16:955-61.

129. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to Standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28:3687-94.

130. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. Radiographics 2008;28:101-17.

131. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. Lancet 2009;373:614-616.

132. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Panel of experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008;100:698-711.

133. Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. Clin Cancer Res 2006;12:2563–67.

134. Liapi E, Geschwind JF. Intra arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? Ann Surg Oncol. 2010;17:1234-46.

135. Lee KH, Liapi EA, Cornell C, et al .Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer .Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:576–82.

136. de Luis E, Bilbao J, de Cie´rcoles J et al In vivo evaluation of a new embolic spherical particle (hepasphere) in a kidney animal model. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:367–76.

137. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW et al DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2006;17:335–42.

138. Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. Anticancer Res 2006;26:3793–5.

139. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-elutingchemoembolization? Cardiovasc Intervent Radiol 2011;34:37-49.

140. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. Prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 2002;94:1747–52.

141. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1653–59.

142. Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. J Vasc Interv Radiol 2009;20:219-26.

143. Uçar A, Rozane İ. Kemoembolizasyon. Klinik Gelişim 2010;2:63-7.

144. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. Abdom Imaging 2008;33:512–9.

145. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR et al Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. Cancer J 2009;15:526–32.

146. Huppert P, Current concept in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma Abdominal İmaging 2011;36:677-83.

147. Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2001;12:321–6.

148. Kim W, Clark TW, Baum RA, et al. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2001;12:965-8.

149. Yoo KM, Yoo BG, Kim KS, et al. Cerebral lipiodol embolism during transcatheter arterial chemoembolization. Neurology 2004;63:181–3.

150. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A . Reporting results of cancer treatment Cancer 1981;47:207–14.

151. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? Cancer 2009;115:616–23.

152. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al . Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001;35:421–30.

153. Riaz A, Memon K, Miller FH, et al. Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation. J Hepatol 2011;54:695-704.

154. Tezuka M, Hayashi K, Okada Y, et al. Therapeutic results of computed-tomography guided transcatheter arterial chemoembolization for local recurrence of hepatocellular carcinoma after initial transcatheter arterial chemoembolization: the results of 85 recurrent tumors in 35 patients. Dig Dis Sci 2009;54:661-9.

155. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Berlin JD, Cunningham D, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, 2008. Ann Oncol. 2009;20:1-6.

156. Martin RC, Rustein L, Enguix DP, Palmero J, Carvalheiro V, Urbano J, et al. Hepatic arterial infusion of Doxorubicin loaded microsphere for treatment of hepatocellular cancer: a multi-institutional registry. J Am Coll Surg 2011;213:493-500.

157. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003;37:429–42.

158. Poon RT, Tso WK, Pang RW et al A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1100–8.

159. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin eluting- bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33:41-52.

160. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocelluar carcinoma (HCC). J Surg Oncol. 2010;101:476-80.

161. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Prognostic factors for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads: a preliminary study. HPB (Oxford). 2010;12:174-80.

162. Sadick M, Haas S, Loehr M, Elshwi M, Singer MV, Brade J, et al. Application of DC beads in hepatocellular carcinoma: clinical and radiological results of a drug delivery device for transcatheter superselective arterial embolization. Onkologie. 2010;33:31-7.

163. Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, Moschouris H, Kelekis A, Dourakis S, et al. Safety Profile of Sequential Transcatheter Chemoembolization with DC Bead: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2011;34:774-85.

164. Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV, Schernthaner R, Blum M, Lammer J, et al. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:468-76.

11. TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında danışmanlığımı büyük bir özveri ile üstlenen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Serdar KARAKÖSE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince sabrını, bilgisini, desteğini esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Emin Sakarya ve diğer saygıdeğer öğretim üyelerine, tezin istatistik kısmında yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Tahir Kemal Şahin'e, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, her zaman bana desteklerini esirgemeyen sevgili eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.