



**Tıp Fakültesi**

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

**HEPATOSELÜLER KARSİNOM TANILI HASTALARDA  
TRANSARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON (TAKE)  
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİĞİ**

**DR. AYDAN MÜTİŞ ALAN  
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2018**



Tıp Fakültesi

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KARSİNOM TANILI HASTALARDA  
TRANSARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON (TAKE)  
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİĞİ**

DR. AYDAN MÜTİŞ ALAN  
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. FEYZA GÜNDÜZ  
İSTANBUL 2018

## ÖNSÖZ

Bu çalışmanın planlanmasında ve gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve her adımda desteğiyle yanımda olan değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Feyza GÜNDÜZ'e ve çalışmanın yürütülmesinde birikimlerini paylaşan ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, her fırsatta yolumuzu aydınlatan ve destekleriyle yanımızda olan başta Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER, Prof. Dr. Rafi Haner DİRESKENELİ ve Prof. Dr. Osman Cavit ÖZDOĞAN olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık süreci boyunca beraber çalıştığım başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman özveriyle çalışan intörn doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük bir zevk aldığım, bu zorlu süreci kolaylaştıran, ihtiyacım olan her anımda yanımda olan arkadaşım Dr. Aysun ŞEKER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bütün hayatım boyunca bana destek olan, güvenen ve sevgisini esirgemeyen değerli anneme, babama, kardeşime ve sevgili eşim Dr. Özkan ALAN'a teşekkür ederim.

Dr. Aydan Mütiş ALAN

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ .....	VIII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT.....	X
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
1. GENELBİLGİLER.....	4
2.1.Epidemiyoloji .....	4
2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri .....	4
2.3.Patogenenez.....	6
2.4.Tanı.....	8
2.4.1. Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....	8
2.4.1.a. Alfa fetoprotein (AFP).....	8
2.4.2.Tanısal Değerlendirme .....	9
2.4.2.a. AASLD Kılavuzu.....	10
2.4.2.b. EASL Kılavuzu.....	10
2.4.3.Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.4.3.a. Ultrasonografi.....	13

2.4.3.b. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	14
2.4.3.c. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	14
2.5.Evrelleme ve Prognoz.....	14
2.6.Tedavi .....	17
2.6.1.HCC Tedavi Algoritması .....	17
2.6.1.a. Cerrahi Tedavi ve Karaciğer Transplantasyonu.....	18
2.6.1.b. Lokal Ablatif Tedaviler .....	19
2.6.1.b.1.Transarterial kemoembolizasyon (TAKE).....	19
2.6.1.b.1.a. TAKE Tedavisi İçin Hasta Seçim Kriterleri.....	21
2.6.1.b.1.b. TAKE tedavisi için kontrendikasyonlar.....	21
2.6.1.b.1.c. Uygulama Teknikleri.....	21
2.6.1.b.1.d. Komplikasyonlar.....	24
2.6.1.b.2.Transarteriyal Radyoembolizasyon (TARE).....	24
2.6.1.b.3.Radyofrekans Ablasyon (RF).....	25
2.6.1.c. Radyoterapi (RT).....	25
2.6.1.d. Sistemik Tedaviler.....	26
3-MATERYAL VE METOD.....	28
3.1 Dahil Olma Kriterleri.....	28
3.2.Hariç Tutulma Kriterleri .....	28
3.3. Çalışma parametreleri.....	28
3.4.İstatistiksel analiz .....	30
4-BULGULAR.....	31
4.1.Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkili Prognostik Faktörler.....	42
4.2.Genel Sağ Kalıma Etkili Prognostik Faktörler.....	44

5-TARTIŞMA.....	45
6-SONUÇ.....	51
7-KAYNAKLAR.....	52
8-EKLER.....	59
8.1. Etik kurul Onay.....	59
8.2. Beyan.....	59



## **KISALTMALAR VE SİMGELER**

**AASLD:** Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırması Derneği

**AFP:** Alfafetoprotein

**AHPBA:** America Hepato-Pancreato-Biliary Association

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**ALP:** Alkalen fosfataz

**AST:** Aspartat aminotrasferaz

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**BCLC:** Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri

**BORR:** En iyi toplam yanıt oranı (Hastalık kontrol oranı)

**CI:** Confidence interval

**CLIP:** Karaciğer İtalyan Programı

**CR:** Komplet yanıt

**cTAKE:** Konvansiyonel Transarteriyel Kemoembolizsyon

**CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events

**DEB-TAKE:** Drug eluting beads-Transarteriyel Kemoembolizasyon

**EASG:** Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu

**EASL:** Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

**GGT:** Gamma glutamin transferaz

**GS:** Genel sağkalım

**HCC:** Hepatoselüler kanser

**HBV:** Hepatit B virüs

**HCV:** Hepatit C virüs

**HDL:** High dansite lipoprotein

**HR:** Hazard Ratio

**INR:**International normalised ratio

**LDL:** Low dansite lipoprotein

**MRG:** Manyetik Rezonans görüntüleme

**mRECIST:** modifiye Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**NAYKH:** Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**ORR:** Objektif yanıt oranı

**PD:** Progressif hastalık

**PR:** Parsiyel yanıt

**PS:** Progresyonsuz sağkalım

**RF:** Radyofrekans ablasyon

**RT:** Radyoterapi

**SD:** Stabil hastalık

**TAKE:** Transarteriyel kemoembolizasyon

**TARE:** Transarteriyel radyoembolizasyon

**USG:** Ultrasonografi

**ULN:** Normal değerin üst sınırı

**VEGF:** Vasküler endotelial growt fa



## **TABLolar LİSTESİ**

**Tablo 1:** Primer Karaciğer Kanseri Coğrafi Dağılıma Göre Risk Faktörleri

**Tablo 2:** Hepatosellüler karsinomda TNM evreleme sistemi.

**Tablo 3:** Hepatosellüler karsinomda Okuda evreleme sistemi

**Tablo 4:** Child-Pugh Sınıflaması

**Tablo 5:** Hepatosellüler karsinomda BCLC evreleme sistemi

**Tablo 6:** Hepatosellüler Karsinomda CLIP Evrelemesi

**Tablo 7:** mRecist Kriterleri

**Tablo 8:** (CTCAE) Version 5.0' göre yan etki değerlendirmesi

**Tablo 9:** Demografik ve Klinik Özellikler

**Tablo 10:** Barcelona Evrelemesi ve Child-Pugh Sınıflandırmasına göre hasta sayıları

**Tablo 11:** TAKE sonrası yan etkiler

**Tablo 12:** Barcelona Evreleme Sistemine ve Child-Pugh sınıflamasına göre yanıt oranları

**Tablo 13:** Barcelona evrelemesi ve Child Pugh sınıflamasına göre PS oranları

**Tablo 14:** Barcelona evrelemesi ve Child Pugh sınıflamasına göre GS oranları

**Tablo 15:** Progresyonsuz sağ kalıma etkili prognostik faktörler Univariate ve Multivariate analiz sonuçları

**Tablo 16:** Genel sağ kalıma etkili prognostik faktörler: Univariate ve Multivariate analiz sonuçları

## **ŞEKİL ve RESİMLER LİSTESİ**

**Şekil1:** Hepatoselüler Kanserde Moleküler Mekanizmalar

**Şekil 2:** Kronik HBV İnfeksiyonu ve Hepatokarsinogenezis

**Şekil 3:** Sirotik Hastada Hepatoselüler Karsinoma Tanı Algoritması (EASL-2018)

**Şekil 4:** Modifiye BCLC evrelemesine Göre Tedavi stratejisi

**Şekil 5:** Barcelona Evrelemesine göre PS kaplan meir eğrisi

**Şekil 6:** Child Phug Sınıflamasına göre PS kaplan meir Eğrisi

**Şekil 7:** Tedavi ncesi AFP düzeyine göre PS kaplan meir eğrisi

**Şekil 8:** Tedavi sonrası AFP düzeyine göre PS kaplan meir eğrisi

**Şekil 9:** Barcelona Evrelemesine göre GS Kaplan meir eğrisi

**Şekil 10:** Child Phug Sınıflamasına göre OS Kaplan meir Eğrisi

**Şekil11:** Tedavi ncesi AFP düzeyine göre Genel Sağ kalım Kaplan meir eğrisi

**Şekil 12:** Tedavi sonrası AFP düzeyine göre Genel Sağ kalım Kaplan meir eğrisi

**Şekil13:** Tümör boyutuna göre Genel Sağ kalım Kaplan meir eğrisi

**Resim 1 A-B:** TAKE ncesi BT görüntüleri

**Resim 2 A-B-C:** TAKE anjiografi görüntüleri

**Resim 3 A-B:** TAKE sonrası 2.ay kontrol görüntüleme

## ÖZET

### Giriş

Hepatoselüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık görülen primer tümörüdür ve kanser nedeni ölümlerde dördüncü sıradadır. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisi günümüzde ileri evre HCC tedavisinde önerilen lokal ablatif tedavilerdendir. Çalışmamızın amacı ileri evre HCC nedeni ile DEB (Drug eluting beads)-TAKE uygulanmış hastalarda tedavinin etkinliğini, güvenilirliğini ve prognoza etkili faktörleri retrospektif olarak değerlendirmektir.

### Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde takipli olan ve Girişimsel Radyoloji tarafından Ocak 2011-Mart 2018 tarihleri arasında HCC nedeniyle TAKE uygulanan 133 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. DEB-TAKE uygulanması sonrası yanıt değerlendirmesi 30 ve 90. günler arasında çekilen batin görüntülemelerinde (BT veya MRG ile) mRecist kriterlerine göre yapıldı. Tedaviye yanıt oranları, progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri, yan etki profili ve prognostik faktörler araştırıldı.

### Bulgular

Tanı anında ortalama yaş 65,4'tü ve hastaların %77,4'ü erkekti. En sık etyolojik faktör Kronik Hepatit B enfeksiyonuydu (%57,1). Hastaların 122'sinde (%91,7) siroz vardı. Barcelona evreleme sistemine göre 16'sı (%13) erken evre, 58'i (%48) intermediate, ve 48'i (%39) ileri (advanced) evreydi. 78 (%64) hasta Child A evresindeydi. Medyan takip süresi 14 aydı (min 1 ay - maks 77 ay). Medyan progresyonsuz ve genel sağ kalım sırasıyla 4 ve 11 ay bulundu. Komplet yanıt (CR) 20 (%17), parsiyel yanıt (PR) 36 (%32), stabil hastalık (SD) 24 (%21) ve progrese hastalık (PD) 35 (%30) hastada vardı. Hastalık kontrol oranı %70 ve objektif yanıt oranı %49 bulundu. En sık görülen yan etki karaciğer enzim yüksekliği ve karın ağrısıydı. Tek ve çok değişkenli analizde tedavi sonrası AFP  $\geq$  400 ng/ml olması hem progresyonsuz hem de genel sağ kalım üzerinde etkili bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

Child-Pugh sınıflaması ve tümör boyutu >7cm olması ise sadece genel sağkalıma etkili bağımsız prognostik faktörlerdi.

### **Sonuç**

DEB-TAKE unrezektabl HCC tanılı hastalarda etkili ve kolay tolere edilebilen bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Child-Pugh sınıflaması ve tümör boyutu genel sağ kalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler, tedavi sonrası AFP> 400ng/ml olması ise progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkili prognostik faktörler olarak bulundu. Prospektif çalışmalar tedavi etkinliğini ve prognostik faktörleri daha iyi değerlendirmek için aydınlatıcı olacaktır.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and fourth most common cause of cancer-related deaths in the worldwide. Transarterial chemoembolization (TAKE) therapy is currently recommended in the treatment of unresectable HCC. The purpose of our study is to assess the efficacy, safety and prognostic factors of the treatment retrospectively in patients who have undergone DEB (Drug Eluting Bead) - TAKE.

### **Material and Method**

Retrospective analysis of data from 133 patients with unresectable HCC who treated with DEB- TAKE and followed in Marmara University Pendik Training and Research Hospital Gastroenterology Science Department between January 2011- March 2018 was performed. Control images were performed between thirty and ninety days after DEB-TAKE. We evaluated response according to mRecist criteria. Response rates, progression-free and overall survival, side effect profile and prognostic factors were investigated.

### **Results**

At the time of diagnosis, the mean age was 65,4 years and 77,4% of the patients were male. Hepatitis B infection was the most common etiologic risk factor (57.1%). 122 patients had cirrhosis. According to the Barcelona staging system, 16 patients (13%) were in the early stage, 58 patients (48%) were in the intermediate stage and 48 patients (39%) were in the advanced stage. 78 (64 %) patients were Child-pugh stage A. Median follow-up duration was 14 months (min 1 month-max 77 months). Median progression-free survival and overall survivals were 4 and 11 months, respectively. There were complete response (CR) in 20 patients (17%), partial response (PR) in 36 patients (32%), stable disease (SD) in 24 patients (21%) and progressed disease (PD) in 35

(30%) patients. The disease control rate was 70% and the objective response rate was 49%. The most common side effects were liver enzyme elevation and abdominal pain. In the univariate and multivariate analysis, posttreatment AFP  $\geq 400$  ng/ml was found to be an independent prognostic factor on both progression-free survival and overall survival. Child-Pugh classification and tumor size  $>7$  cm were independent prognostic factors on overall survival.

### **Conclusion**

DEB-TAKE is effective and a tolerable treatment method for unresectable HCC patients. Child-Pugh classification and tumor size  $> 7$  cm were found to be independent prognostic factors on overall survival. Posttreatment AFP  $> 400$ ng / ml had a prognostic factor on progression-free survival and overall survival. Prospective studies are needed to better evaluate the efficacy and prognostic factors of treatment.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, DEB-TAKE, prognostic factor

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HCC) tüm dünyada kanser nedenli ölümlerin en sık dördüncü sebebidir.<sup>1</sup> HCC agresif bir tümör olup sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ve siroz ile ilişkilidir. Genellikle hastalık seyrinden dolayı geç tanı konulmaktadır. Ortalama yaşam süresi tanıdan itibaren yaklaşık 6 ile 20 aydır.<sup>2</sup> Temel standart tedavisi cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen hastaların birçoğu orta ve ileri dönemde tanı alması ve altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeni ile bu tedaviye uygun olmamaktadır. Diğer tedavi seçenekleri karaciğer transplantasyonu, radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) veya transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), sistemik kemoterapi ve moleküler hedefli tedavilerdir. Unrezektabl intermediate evre HCC hastalarında TAKE'nin en iyi destek tedavi ile karşılaştırıldığı prospektif çalışmalarda sağ kalım üzerine etkili olduğu gösterilmiştir<sup>3-4</sup>. Randomize çalışmaların dahil edildiği sistematik derlemede TAKE yapılan unrezektabl HCC hastalarında kontrol gruplarına göre ortalama 2 yıl sağ kalım sağladığı gösterilmiştir<sup>5</sup>. Fakat altta yatan kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri TAKE için kısıtlılık yaratmaktadır<sup>6</sup>. 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<sup>7</sup>. Sonuç olarak, HCC tedavisinde çok farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Ancak erken dönemi geçmiş, intermediate evrede tanı almış, karaciğer rezervi korunmuş, vasküler invazyonu ve uzak metastazı olmayan hastalarda TAKE standart tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmektedir<sup>8</sup>.

Çalışmamızın amacı unrezektable HCC nedeni ile TAKE uygulanmış hastalarda tedavinin etkinliğini, güvenilirliğini ve sağkalıma etkili prognostik faktörleri retrospektif olarak değerlendirmektir.

## 2-GENEL BİLGİLER

Hepatoselüler karsinom (HCC) en sık görülen primer karaciğer malignitesidir. Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Yılda yaklaşık 800 bin ölüm bildirilmektedir<sup>9</sup>. HCC'nin etyolojisinde spesifik faktörler rol oynamakla birlikte yaş, cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre farklılıklarda görülebilmektedir.

### 2-1.Epidemiyoloji

HCC, tüm kanserler içinde erkeklerde 5. sırada ve kadınlarda 9. sırada görülmektedir. Erkeklerde 2,4 kat daha sık görülmektedir<sup>10</sup>. Dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık dördüncü sebebidir<sup>9</sup>. İnsidansı tüm popülasyonlarda ileri yaşta artmakla birlikte yetmiş yaşında pik yapmaktadır<sup>11</sup>. Viral etyolojinin en sık rol oynadığı Doğu-Güneydoğu Asya'da ve Sahra altı Afrika'da insidansı yüksektir<sup>12</sup>. Afrika'da HCC insidansı 24.2/100.000, Doğu Asya'da 35.5/100.000 olarak rapor edilmiştir. ABD'de ise insidansı 1980'de 1.4/100.000 iken bu rakam 2006 verilerine göre 3.2/100.000'e kadar yükselmiştir. Bu artış risk faktörlerine maruziyetin artmasının yanı sıra daha gelişmiş tanı yöntemlerine ek olarak kronik karaciğer hastalarında yaşam süresinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>13</sup>. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre HCC sıklığı 2003 yılında 0,85/100.000, 2009 yılında ise erkeklerde 2,1/100.000, kadınlarda 1,2/100.000 olarak saptanmıştır<sup>14</sup>. Bu verilere göre ülkemizde düşük sıklıkta saptansa da son zamanlarda giderek artma eğiliminde olduğu düşünülmektedir.

### 2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri

HCC vakalarının %90'ında alta yatan etyolojik faktör bilinmektedir. Kronik viral hepatit (Hepatit B ve C), alkol tüketimi ve aflatoksin maruziyeti en sık sebeplerindendir (**Table 1**). Afrika ve Doğu Asya'da Hepatit B, vakaların %60'ından sorumluyken, bu oran Batı ülkelerinde %20'dir. Hepatit C, Batı ülkelerinde ve Amerika'da major risk faktörüdür. HCC etyolojisinde dünya genelinde hepatit B (HBV) enfeksiyonu ortalama %54, hepatit C (HCV)



enfeksiyonu ortalama %31 ve diğerk sebepler ortalama %15 oranında rol oynamaktadır<sup>15</sup>.

Siroz, HCC gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kronik viral hepatitler, kronik alkolizm, kazanılmış ve genetik metabolik hastalıklar (Non Alkolik steatohepatit, Hemokromatozis, Alfa -1 antitripsin eksikliği) siroz etyolojisinde rol oynar. Etyolojiden bağımsız olarak siroz zemininde tümör gelişebilir, fakat bu risk kronik viral hepatitlerde daha fazladır. Siroz hastalarının yaşamları boyunca üçte birinde HCC gelişebilir<sup>16</sup>. Siroz hastalarında yapılan uzun dönem takip çalışmalarında yıllık ortalama %1-8 oranında HCC geliştiği bildirilmiştir (HBV ilişkili sirozda %2, HCV ilişkili sirozda %3-8)<sup>17</sup>.

Kronik HBV enfeksiyonunda HCC gelişimi açısından literatürde HBV ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır. Hepatit B virüs e antijen seropozitifliği (HbeAg), yüksek viral yük ve genotip C bağımsız risk faktörleridir.<sup>18-19-20</sup> Son zamanlarda yapılan metaanalizlerde HCV enfeksiyonunda genotip 1b veya genotip 3 olanlarda HCC gelişim riskinin arttığı rapor edilmiştir.<sup>21-22</sup>

Metabolik sendrom, diabet ve obezite ilişkili non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında (NAYKH) retrospektif olarak HCC insidansında artış gösterilmiştir.<sup>23-24-25</sup> Kronik viral hepatit hastalarında metabolik sendrom HCC gelişimi açısından ek bir risk faktörü oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde son zamanlarda NAYKH, HCC gelişiminde önemli bir etken olarak rol oynar. ABD’nde NAYKH ve metabolik sendrom prevalansının yüksek olması nedeni ile ortalama 500.000 ile 900.000 yeni HCC vakasının gelişiminde etken olabileceği düşünülmektedir.<sup>26</sup> NAYKH hastalarında HCC insidansı %0,25 %7,6 arasında değişmektedir.<sup>27</sup>

**Tablo 1: Primer Karaciğer Kanseri Coğrafi Dağılıma Göre Risk Faktörleri<sup>15</sup>**

	Alkol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Diğer (%)
<b>Avrupa</b>				
Batı	32	13	44	10
Merkez	46	15	29	10
Doğu	53	15	24	8
<b>Amerika</b>				
Kuzey	37	9	31	23
Latin	23	45	12	20
<b>Asya</b>				
Doğu	32	41	9	18
Asya-Pasifik	18	22	55	6
Güney Doğu	31	26	22	21
<b>Afrika</b>				
Kuzey -Ortadoğu	13	27	44	16
Güney (Sahra Altı)	0	29	20	11
Batı (Sahra Altı)	29	45	11	15

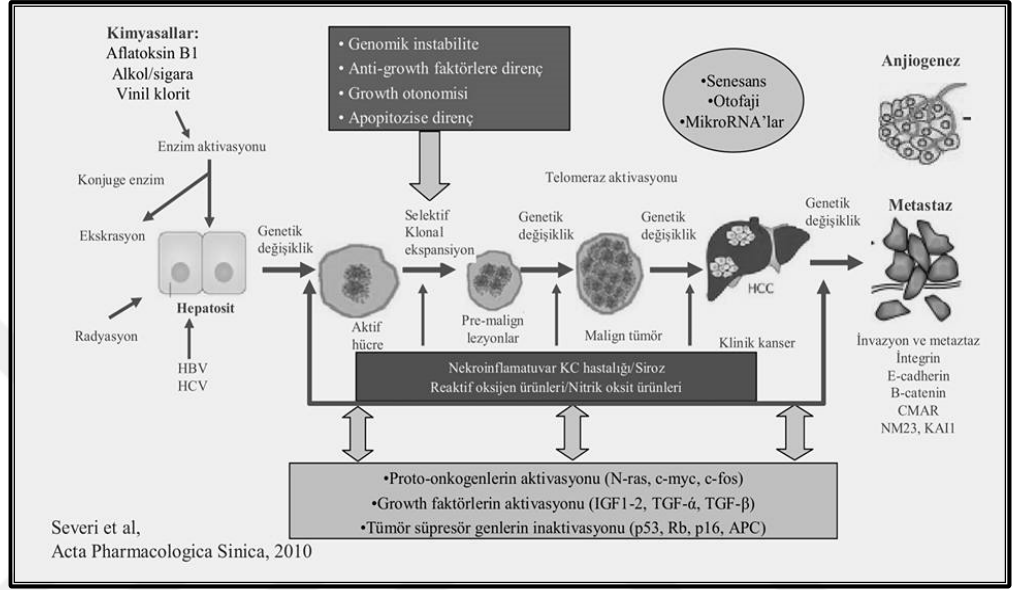
### 2.3.Patogenez

HCC risk faktörleri taşıyan hastalarda yıllar içinde gelişmektedir. Virüsler, alkol tüketimi, nonalkolik steatohepatit gibi faktörlere maruziyet sonrasında karaciğer hasarı ve bu hasara yanıt olarak hücreSEL döngüde artış görülür. HücreSEL döngüde artış rejenerasyonu oluşturur. Etkenden bağımsız olarak karaciğerde ilk oluşan yanıt inflamasyondur. İnflamasyon sonrasında sırasıyla fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrozis ve rejenerasyon sirozun patofizyolojik bulgularıdır.

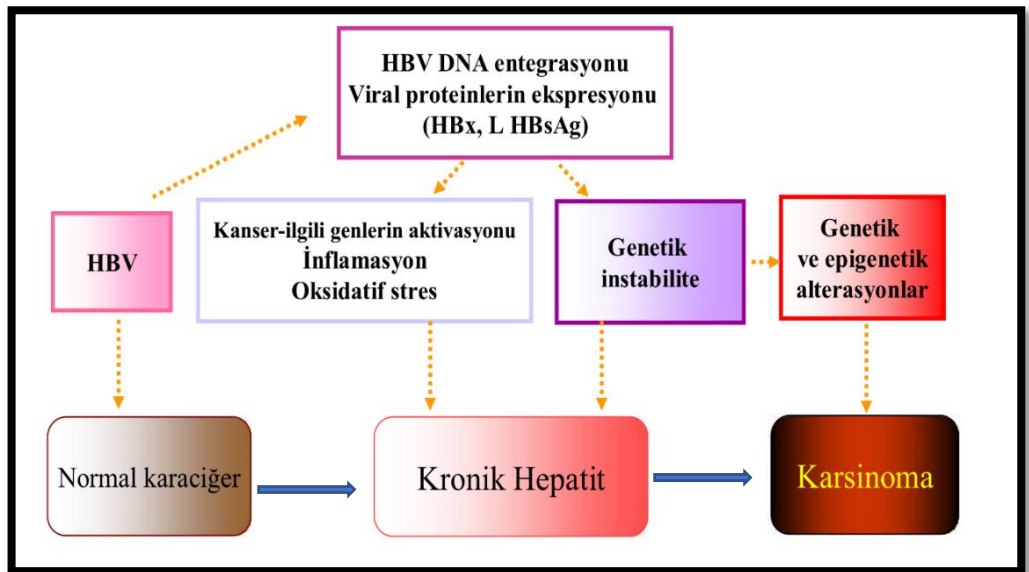
Hepatokarsinogenez sirotik karaciğerde malign olmayan hücrelerden aşamalı bir şekilde HCC gelişimidir. HCC'nin günümüzde karaciğerdeki kök hücrelerinden geliştiği bildirilmiştir. Protonkogenlerin (N-ras, c-myc, c-fos) ve Growth faktörlerin (IGF1-2, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  aktivasyonu) ayrıca Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu (p53, Rb, p16, APC) gibi moleküler değişiklikleri bu süreçte rol oynamaktadır. Kök hücrelerin hepatosit veya kolanjiyosite farklılaşması bize sirotik karaciğer zemininde HCC ile birlikte daha azda olsa kolanjiyoselüler karsinom veya miks özellik gösteren tümörlerin gelişimini açıklar.<sup>18-24-25-28</sup> HCC'nin belirli bir öncü olmaksızın geliştiği durum de novo hepatokarsinogenez olarak tanımlanır (**Şekil 1**). Kronik Hepatit B enfeksiyonunda karsinogenezde HBV DNA'nın hücreSEL genlerle

entegrasyonu ve HBV proteinlerinin onkogenik potansiyelleri de rol oynamaktadır. Bunun sonucunda tümör süpresör genlerin, onkogenlerin ve miRNA'ların ekspresyonunda değişiklikler olmakta ve karsinogeneze yol açmaktadır<sup>30-31</sup> (Şekil 2).

**Şekil1: Hepatoselüler Kanserde Moleküler Mekanizmalar<sup>29</sup>**



**Şekil 2: Kronik HBV İnfeksiyonu ve Hepatokarsinogenezis<sup>31</sup>**



## **2.4.Tanı**

HCC şüphesi olan hastada medikal hikaye ve fizik muayaneye ek olarak tam kan sayımı, elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri, viral seroloji ve tümör belirteçleri (AFP, CA19-9, CEA gibi) istenmelidir. Medikal hikayede transfüzyon öyküsü, dövme yaptırma, İV ilaç kullanımı, yüksek riskli cinsel ilişki, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, androjenik steroid kullanımı, kimyasal maruziyet, DM, hipertansiyon, ailede viral hepatit, siroz ve HCC varlığı sorgulanmalıdır.

### **2.4.1.Klinik ve Laboratuvar Bulgular**

HCC olgularının çoğu raslantısal veya yüksek riskli kişilerin tarama programları sırasında saptanmaktadır. Genellikle hastalar ileri evreye kadar asemptomatiktir. Tanı anında %30'dan daha az hasta operasyon veya lokal ablatif tedavilere uygundur. Altta yatan siroz sebebiyle başvuru anında çoğu hastada ileri evre karaciğer yetmezliği bulguları vardır. En sık sağ üst kadranda ağrısı şikayeti olmaktadır. İkinci en sık semptom iştahsızlık veya kilo kaybı ile birlikte erken doyma hissidir. %90 hastada fizik muayanede hepatomegali bulunmaktadır. Sarılık, splenomegali ve asit %50'ye yakın hastada saptanır. Budd-Chiari sendromu hepatik venlerin malign invazyon ve oklüzyonu nedeni ile olabilir. Laboratuvar bulgusu olarak hipoalbuminemi, trombositopeni, koagulaopati portal hipertansiyona bağlı olarak görülebilir. HCC tümör belirteci olan Alfa fetoprotein (AFP) genellikle 400 ng/ml üzerinde olmaktadır<sup>32</sup>. Fakat hafif yükseklik veya normal değerler de saptanabilmektedir.

#### **2.4.1.a. Alfa fetoprotein (AFP)**

Alfa-fetoprotein, gebelik sırasında fetal karaciğer ve yolk kesesi tarafından üretilen bir glikoproteindir. Erişkin serumunda 10 mcg/L altına düşer.

AFP değeri 20-400 mcg/L arasında bir artış olması siroz, aktif hepatit veya parsiyel hepatektomi gibi bir hepatosit rejenerasyonunu akla getirir. 400 mcg/L üzerinde bir AFP düzeyinin HCC için pozitif prediktif değeri %95'tir. Serum AFP seviyeleri, tümör boyutu, evresi veya prognoz ile korele değildir. Yükselmiş serum AFP düzeyi, gonadal orijinli tümörlerde (hem germ hücreli hem de non-germ hücreler tümörleri) ve çeşitli diğer malignitelerde (örneğin mide kanseri) ve gebelikte ortaya çıkabilir<sup>33-34</sup>. Hepatit C'ye bağlı sirozlu hastalarda AFP biraz daha yüksek olabilir. Sirozlu veya hepatit B'li bir hastada serum AFP'deki artış, HCC' nin geliştiği endişesini artırmalıdır. Yüksek riskli bir hastada serum AFP düzeyinin 400 mcg/L'den yüksek olması HCC tanısı için genellikle kabul edilebilir<sup>35</sup>. Bununla birlikte, tarama uygulanan hastalarda HCC sıklıkla daha düşük bir AFP düzeyinde teşhis edilebilir. Tüm tümörler AFP salgılamaz, küçük HCC'lerin yaklaşık %40'ında serum AFP konsantrasyonları normaldir<sup>36</sup>. HCC tanısında serum AFP'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve prediktif değeri, çalışılan popülasyonun özelliklerine, tanının konulması için seçilen cut-off değerine ve tanının doğrulanması için kullanılan altın standartlara bağlıdır. Beş çalışmayı içeren sistematik bir derlemede AFP için cut of değeri >20 mcg/L'lik alınır; sensitivite %41 ila %65, spesifite % 80 ila 90 bulunmuştur<sup>37</sup>. HCC tanısı için AFP kullanımıyla ilgili sorunlara rağmen, özellikle rezeksiyon yapılan ve karaciğer nakli için dikkate alınan hastalarda önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmelidir. AFP düzeyleri > 1000 mcg/L olan hastalar, tümör büyüklüğüne bakılmaksızın nakilden sonra yüksek nüks riskine sahiptir<sup>38</sup>.

#### **2.4.2. Tanısal Değerlendirme**

HCC'yi zamanında doğru bir şekilde teşhis etmenin tek yolu, yüksek risk altında olan hastaları altı ayda bir ultrason görüntüleme yöntemi kullanarak düzenli bir takip programına almaktır.

Hepatosellüler karsinom tanısı için Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırması Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma

Derneği (EASD) tarafından düzenlenmiş benzer kılavuz ilkeleri içeren iki yaklaşım vardır.

#### **2.4.2.a. AASLD Kılavuzu<sup>39</sup>**

Bu kılavuz bilinen hepatit B veya başka etiyoloji nedeni ile sirozu olan bir hastada tesadüfi veya tarama programında saptanan kitle veya kitlelere HCC açısından yaklaşım ile ilgili algoritma sunmaktadır. Bu algoritma lezyonun büyüklüğüne göre öneriler sunmaktadır.

- Ultrasonda saptanan ve 1 cm'den küçük olan nodüller üç ila altı ay arayla ultrason ile izlenmelidir. İki yıla kadar bu süre boyunca büyüme olmamışsa, rutin taramaya geri dönülebilir.
- Çapı 1 cm'den büyük olan lezyonlar, kontrast kullanılarak dinamik MRI veya multifazik kontrastlı BT taraması ile değerlendirilmelidir. Görünüm HCC için tipik ise, daha fazla araştırma yapılmasına gerek yoktur. Eğer HCC için tipik değilse, ikinci bir çalışma (BT veya MRG, hangisi yapılmadıysa) düşünülmelidir. İkinci bir görüntüleme çalışmasında HCC'nin görüntüleme özellikleri yoksa, lezyondan biyopsi yapılmalıdır.
- Küçük lezyonların biyopsileri uzman patologlar tarafından değerlendirilmelidir. CD34, CK7, glipikan3, Hsp70 ve glutamin sentetaz dahil tümör belirteçleri için immünohistokimyasal boyamalar yapılmalıdır. HCC için biyopsi negatif ise, hastalar nodül yok olana, büyümeye veya HCC'nin tanı özelliklerini gösterene kadar üç ila altı aylık aralıklarla görüntüleme ile takip edilmelidir. Lezyon büyür ama HCC için atipik kalırsa tekrar biyopsisi yapılmalıdır.

#### **2.4.2.b. EASL Kılavuzu<sup>40</sup>**

EASL tarafından yayınlanan 2018 kılavuzu, AASLD kılavuzuna benzerdir.

- <1 cm nodüller için ultrasonu dört ayda bir tekrarlayın. Eğer nodül büyürse, nodülün büyüklüğüne göre ek inceleme gereklidir. Nodül

stabil ise, ultrason bir yıl boyunca dört aylık aralıklarla tekrarlanır, bundan sonra her altı ayda bir yapılabilir.

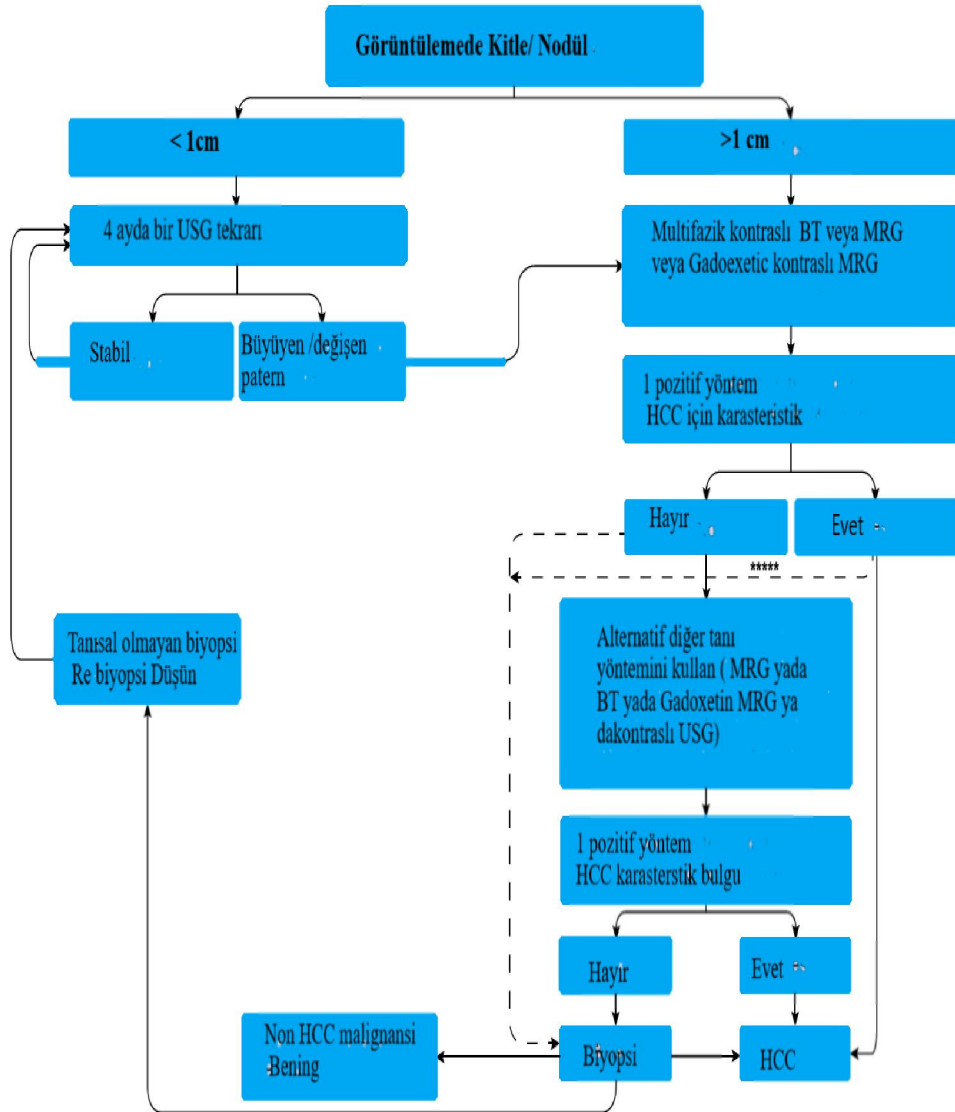
- 1 cm  $\geq$  nodüller için multifazik BT taraması veya dinamik kontrastlı MRI kullanılmalıdır. Eğer HCC'nin tipik radyolojik özellikleri varsa (arteriyel hipervaskülarite ve venöz / geç faz wash out) tanı konur. HCC'nin radyolojik özellikleri görülmezse, biyopsi alınmalı ve değerlendirilmelidir. Biyopsi sonuçları, malignite negatifse, büyümeyi izlemek için ultrasonun üç-dört aylık aralıklarla tekrarlanması gerekir. Nodülün gelişme paterninde değişiklik varsa, tekrarlayan biyopsi ile değerlendirilmelidir. Biyopsi sonucu yetersizse veya HCC açısından radyolojik şüphe varsa bu durumda biyopsi tekrarı önerilir.

Rutin takip programında bulunmayan ve altta yatan karaciğer hastalığı (örneğin siroz, kronik viral hepatit) olan bir hastada HCC tanısı yükselen bir serum AFP düzeyiyle saptanabilir<sup>41</sup>. Bu hastalarda, MRG ve/veya kontrastlı BT taraması sıklıkla ilk tanı testidir.

Sirozlu hastalarda, aksi kanıtlanmadığı sürece, bariz hemanjiyom ile uyumlu olmayan herhangi bir baskın solid nodül, HCC olarak kabul edilmelidir<sup>42</sup>. Eğer ilk teşhis görüntüleme çalışmasında tanı kesin değilse alternatif bir görüntüleme tekniği veya takip programına almak tanıyı netleştirebilir. Displastik nodüller tipik olarak sabit kalırken, büyüyen dominant bir lezyon daha çok HCC'yi temsil eder. Stabil nodüller bile yakın takip gerektirir, çünkü displastik nodüller malignite riski taşırlar<sup>43</sup>.

Siroz olmayan hastalar için, özellikle lezyon hipervasküler ise veya hemanjiyom veya fokal nodüler hiperplaziyi desteklemiyorsa HCC tanısı düşünülmelidir. Teşhise yönelik spesifik radyolojik bulgular yokluğunda, biyopsi uygun yapılmalıdır.

**Şekil 3: Sirotik Hastada Hepatosellüler Karsinoma Tanı Algoritması (EASL-2018)<sup>40</sup>**





### **2.4.3.Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri**

HCC tanısında görüntüleme yöntemleri önemli bir rol oynamaktadır. Primer karaciğer tümörünün tiplendirilmesine ve evrelemesine katkıda bulunur.

Sirotik hastalık zemininde gelişen HCC tanısında non-invaziv dinamik görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan tipik tanısal bulgular 2001 yılında kabul edilmiştir<sup>44</sup>. Görüntüleme yöntemi ile tanıda hepatik karsinogenez sırasında gelişen özgün damar gelişimi temel alınmıştır ve sirotik zeminde gelişen HCC tanısında yüksek pre-test olasılığa sahiptir. Kontrastlı görüntüleme yöntemleri HCC tanısında gereklidir ve vasküler fazları temel alır (lezyon geç arteriyal fazda, portal fazda ve gecikmiş fazda görülür).<sup>45,46,47</sup> Tipik belirtisi arterial fazda hipervaskülerite ve venöz ve/veya geç fazda wash-out (silikleşmesi) olmasıdır<sup>48</sup>. Kontrastlı görüntüleme yöntemlerinden multifazik bilgisayarlı tomografi (CT) ve magnetik rezonans yöntemi ( MRG ) önerilmektedir.

Non-sirotik zeminde gelişen HCC'nin radyolojik bulguları, sirotik zeminde gelişenlere göre farklıdır. Hasta takip programında değilse tanı anında büyük boyutlara ulaşabilir. Non-sirotik HCC tanısında, görüntüleme yöntemleri ile spesifik ayırıcı bir özellik henüz tanımlandığından dolayı ve bu hastalarda alternatif tanımlar (hipervasküler metastaz) daha sık görülebildiğinden patolojik tanıya ihtiyaç vardır<sup>40</sup>.

#### **2.4.3.a. Ultrasonografi**

Ultrasonografi (USG), tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının takibinde yaygın olarak kullanılır. Kılavuzlarda serum AFP düzeyi ile birlikte 4-6 ayda bir önerilmektedir.<sup>49</sup> HCC'nin USG görünümü nonspesifiktir. Küçük tümörler (<3 cm) homojen hipoekoik ve sirotik karaciğer zemininde gelişen rejeneratif veya displastik nodüllerden ayırtedilemeyebilir. Büyük tümörlerde heterojen ve mikst heterojendir. İki yüz siroz hastasının dahil edildiği bir çalışmada HCC saptama sensitivitesi %20,5, spesifitesi %96 olarak bildirilmiştir<sup>50</sup>.

### **2.4.3.b. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

İdeal tomografik inceleme çok kesitli BT cihazı ile bifazik veya trifazik olarak yapılmalıdır. Arteriyel (geç arteriyel), portal ve geç faz (3-5 dakika) görüntüleri içeren BT HCC tanısında önemli bir yere sahiptir. EASL ve AASLD kılavuzlarında siroz hastalarında 1 cm'den büyük olan ve kontrastlı BT veya manyetik rezonans incelemede tipik görüntüleme özellikleri (arteriyel fazda kontrastlanma, portal veya geç fazda wash out gösteren) bulunan lezyonlarda patolojik inceleme yapılmadan HCC tanısı konulabileceği kabul edilmiştir.

### **2.4.3.c. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

HCC, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda değişik intensitelerde olabilir. En sık görülen kombinasyon T1 sekansta hipointens, T2 ağırlıklı sekansta hiperintensitedir. Dinamik çekilen MRG'daki bulgular, dinamik BT incelemesine benzerdir. Multifazik kontrastlı BT ve MRG performansı ile ilgili birçok çalışma ve metaanalizler yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda MRG yönteminin, BT yöntemine göre daha yüksek duyarlılığı sahip olduğu, özgüllüğünün de %85 ve %100 arasında değiştiği gösterilmiştir.<sup>51,52,53</sup> HCC tümör boyutuna göre her iki yöntemde duyarlılığı farklılık göstermektedir. 20 mm'den küçük tümörlerde duyarlılık MRG' da %62 BT'de %48 iken, bu oranlar 20 mm ve daha büyük lezyonlarda MRG için %95, BT için ise %92'dir.<sup>53</sup> Yakın zamanda yapılmış çok merkezli bir çalışmada 381 hasta ve 544 nodüler lezyon değerlendirilmiş. 20-30 mm arasında lezyonlarda, MRG duyarlılığı %72,3 ve spesifitesi %89,4 iken, BT'de bu oranlar % 71,6-93,6'dır. 10-20 mm arasında lezyonlarda duyarlılık ve spesifite MRI da %70,6 ve %83,2, BT de %67,9 ve %76,8 dir. 10-20 mm lezyonlarda, BT ve MRI birlikte kullanıldığında duyarlılık %100 ve spesifite %55,1'dir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde küçük lezyonlarda BT ve MRG'nin birlikte kullanılması önerilmemektedir.<sup>54</sup>

### **2.5.Evrelme ve Prognoz**

Hepatoselüler karsinom (HCC) için prognozu öngörmek üzere bir dizi sistem önerilmiştir. Bunların hiçbiri evrensel olarak kabul edilmemiştir. Bu

sistemlerde altta yatan karaciğer hastalığı, lezyonun boyutu, kitlenin komşu yapıları invazyonu ve metastaz varlığı gibi prognostik faktörler kullanılmaktadır. Bazıları (örneğin Hong Kong ve Fransız prognostik evreleme sistemleri) performans durumunu da içermektedir. En yaygın olarak kullanılan dört sistem, TNM, Okuda, Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sistemleri ve Karaciğer İtalyan Programı (CLIP) skorudur. HCC'li hastaların sağkalımını öngörmeye hangi evreleme sisteminin en iyi olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur<sup>55-57</sup>. Genel olarak, TNM evreleme sistemi gibi patolojiye dayanan evreleme sistemleri, özellikle rezeksiyonun sonuçlarını değerlendirirken, prognozu klinik sistemlerden daha iyi tahmin eder. Okuda, Barcelona ve CLIP, ilerlemiş ve inoperable HCC'si olan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda prognozu tahmin etmekte daha faydalıdır. Evreleme HCC tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli rol oynar<sup>56-57</sup>.

TNM evreleme sisteminde; tümör sayısı ve vasküler invazyon varlığı kullanılırken, tümör derecesi ve siroz varlığı dışlanmıştır (**Tablo 2**)<sup>8</sup>. Okuda evreleme sistemi TNM 'den farklı olarak tümör büyüklüğünün yanı sıra sirozun şiddetini gösteren (asit miktarı, serum albümin ve bilirübin ) seviyelerini kullanır (**Tablo 3**)<sup>58</sup>. BCLC sistemi ilk olarak 1990 yılında yayınlanmış olup, tümör yükü, karaciğer rezervi ve hastanın genel durumuna göre oluşturulmuştur. Bu skorlama sisteminde Child pugh sınıflaması entegre edilmiştir (**Tablo 4-5**)<sup>57</sup>. CLIP skorunda ayrıca AFP düzeyi kullanılmaktadır (**Tablo 6**)<sup>55</sup>.

HCC hastalarında spesifik semptomların olmaması nedeni ile, eğer hasta takip programında değilse geç tanı konulmaktadır. Tanıyı takiben medyan sağ kalım 6 ile 20 aydır. Tümör boyutu, vasküler invazyon, performans durumu ve nodal metastazlar kötü prognostik faktörlerdir.<sup>41</sup>

**Tablo 2: Hepatoselüler karsinomda TNM evreleme sistemi.**

Evre	TNM	ŞEMA
Evre 1	T1N0M0	<2 cm tek tümör, vasküler invazyon yok
Evre 2	T2N0M0	<2 cm tek tümör, vasküler invazyon var veya <2cm multipl tümör veya 2 cm tek tümör vasküler invazyon olmadan
Evre 3A	T3N0M0	Tek lobda multiple tümör ±vasküler invazyon veya >5 cm herhangi bir tümör veya >2cm tümör + vasküler invazyon
Evre 3B	T1-3N1M0	Pozitif reyonel lenf nodu
Evre 4A	T4N0-1M0	Major portal veya hepatik venleri de içeren ,2 veya daha fazla lobda multiple tümör
Evre 4B	T1-4N0 1M1	Uzak metastaz

**Tablo 3: Hepatoselüler karsinomda Okuda evreleme sistemi**

Klinik parametreler	Cut off değeri	Puan
Tümör büyüklüğü (Karaciğerde kapladığı alan MRG veya BT'de)	≥%50	1
	<%50	0
Asit	Var	1
	Yok	0
Serum Albumin (g/dl)	≥3	1
	<3	0
Serum Total Bilirubin (mg/dl)	≥3	1
	<3	0

0 puan=Evre 1, 1-2 puan=Evre 2, 3-4 puan=Evre 3

**Tablo 4: Child-Pugh Sınıflaması**

Parametreler	Skor	Skor	Skor
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Kontrol altında hafif	Tedavi dirençli
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
PT zamanı uzaması (sn)(INR)	<4 (<1,7)	4-6 (1,7-2,3)	>6 (>2,3)
Albumin (g/L)	>3,5	2,8-3,5	<2,8

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

**Tablo 5: Hepatoselüler karsinomda BCLC evreleme sistemi**

BCLC Evre	Performans Durumu	Tümör Sayısı ve İnvazyon	Child-Pugh
0 Çok erken	0	Tek <2cm	A
A Erken	0	Tek <5cm veya <3m en fazla 3 lezyon	A&B
B İntermediate	0	Büyük veya multinodüler	A&B
C İleri	1-2	Vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım	A&B
D Terminal	3-4	Yukarıdakilerden herhangi biri	C

**Tablo 6: Hepatoselüler Karsinomda CLIP Evrelemesi**

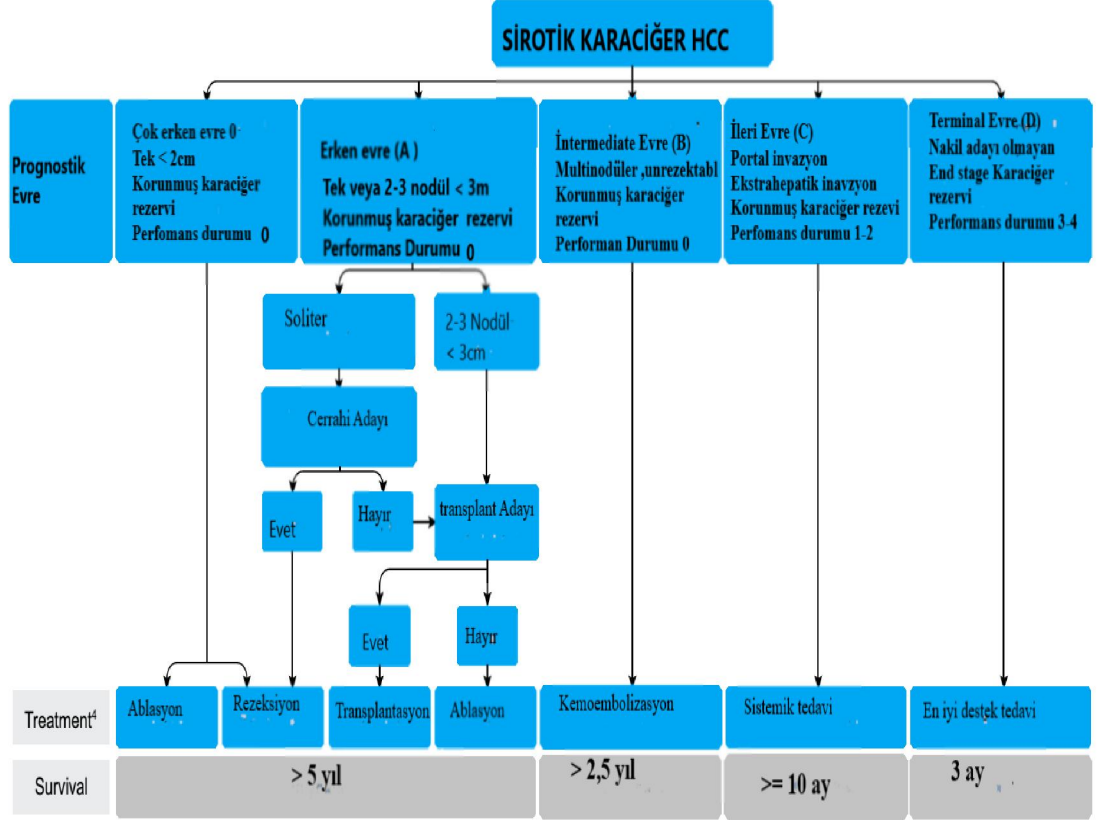
Parametreler	EVRE		
	0	1	2
Child-Pugh Evresi	A	B	C
Tümör morfolojisi	Tek nodül ve yayılım <%50	Multinodüler ve yayılım ≤ %50	Multinodüler ve yayılım >%50
AFP	<400 ng/ml	≥400ng/ml	
Portal ven trombozu	Yok	Var	

## 2.6.Tedavi

### 2.6.1.HCC Tedavi Algoritması

EASG 2018 HCC klavuzuna göre tedavi algoritması aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 4).

Şekil 4: Modifiye BCLC evrelemesine Göre Tedavi stratejisi <sup>40</sup>



### 2.6.1.a. Cerrahi Tedavi ve Karaciğer Transplantasyonu

HCC tedavisinde karaciğer transplantasyonu potansiyel küratif tedavi olarak görülmektedir. Trasplantasyona giden HCC hastalarında 1 yıllık sağkalım oranı %77 ve 5 yıllık sağ kalım oranı %61,1'dir.

Karaciğer transplantasyon yapan merkezlerin hasta seçimi için Milan kriterlerini kullanması 1987 yılında %25,3 olan 5 yıllık sağ kalım oranını, en son periyotta (1996-2001) %61,1'e yükseltmiştir Mazzaferro ve arkadaşlarının yayınladığı gibi bu kriterlere (Milan kriterleri: 5 cm ve daha küçük tek lezyon

veya her biri 3 cm'den küçük en fazla 3 lezyon ve vasküler invazyon olmayan HCC) uyularak yapılan transplantasyon sonrası en uzun 5 yıllık sağ kalımın sağlandığı düşünülmektedir<sup>59</sup>.

Lokalize T1-3N0M0 HCC hastaları için standart tedavi parsiyel hepatektomidir. Rezektabilite, sirozun varlığı ve evresi, karaciğer rezervi (cerrahi sonrası geride kalan karaciğer dokusu) ve yeterli cerrahi sınırla ilişkilidir. Güvenli bir karaciğer dokusu için geride kalan sağlam karaciğer dokusu en az %35-40 oranında olmalıdır. Child Pugh sınıf B ve C veya portal hipertansiyonun belirgin bulguları olan hastalar cerrahi rezeksiyon uygun değildir. Minör rezeksiyon kriterleri; Child A, normal karaciğer fonksiyon testleri (bilüribin  $\leq 1$ mg/dl), asit olmaması ve trombosit sayısının  $\geq 100.000$ /mm olmasıdır. Majör rezeksiyon kriterleri; minör kriterlere ek olarak portal hipertansiyon olmaması ve kalan karaciğer dokusunda portal ven trombozunun olmamasıdır<sup>60</sup>. Perioperatif mortalite 1980'lerde %20 iken günümüzde bu oran %5'lere azalmıştır. Medyan hastaliksız sağ kalım parsiyel hepatektomi sonrasında yaklaşık 2 senedir. Sirozlu komplikasyonları ile ilişkili yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile siroz hastaları rezeksiyon için iyi bir aday değildir. Rezeksiyon yapılan sirozlu hastalarda rekürrens oranı yüksektir. 5 yılda bu oran %75-100'e ulaşır. 5 yıllık genel sağ kalım %26-50 arasında ve hastaliksız sağ kalım %13-29 oranındadır.<sup>61</sup>

### **2.6.1.b. Lokal Ablatif Tedaviler**

#### **2.6.1.b.1. Transarterial kemoembolizasyon (TAKE)**

Karaciğer parankim perfüzyonu %75'i portal venden ve %25'i hepatik arterden sağlanmakta iken hepatoselüler karsinomun beslenmesi %90-95 oranında hepatik arterden olmaktadır<sup>62</sup>. Tümörün bu özelliği nedeniyle normal karaciğer dokusunda hasar oluşturmadan tümöre yönelik intraarteriyel tedaviler yapılabilmektedir. TAKE, HCC tedavisinde ilk defa 1974 yılında kullanılmasına rağmen TAKE'nin gerçek anlamda HCC tedavisinde yerini alması 1980'li yıllardır<sup>63-64</sup>. Lipiodolün (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium) ilaç taşıyıcı ve embolizan etkisinin bulunmasından sonra bu ajanın TAKE'de kullanılması sözkonusu olmuştur. Lipiodol etkisini

kemoterapötik ajanlara etkili biçimde bağlanarak ve embolizasyona neden olarak yapmaktadır. Besleyici damarlarda embolizasyon tümör dokusunda iskemiye neden olmaktadır. Embolizasyon ve kemoterapi birlikte tümör nekrozuna neden olur. Lipiodol emülsiyon etkisi oluşturarak kemoterapötik ajanları taşır. Emülsiyon tümörü besleyen damara enjekte edilir. Antikanser ilaç lipiodolden yavaşça ayrılır. Bundan dolayı ilaçlar tümör içerisinde uzunca bir süre yüksek konsantrasyonda kalır.<sup>65</sup> Tümör hücreleri ile kemoterapötik ajanlar arasında etkileşim artırılmış olur. Tümör dokusundaki kemoterapötik ilaç konsantrasyonu, çevresindeki normal karaciğer dokusuna göre 40 kat fazla olmakta ve birkaç aya kadar bu konsantrasyon devam etmektedir.<sup>66</sup> Yeni geliştirilen ilaç yüklenebilir partiküllü embolizan maddeler (DC Bead, Biocompatibles, UK ve Hepasphere, Biosphere Medical, USA); içerisine enjekte edilen kemoterapötik maddeyi belirli süre kendi üzerinde taşımakta, tümör dokusuna gönderildiğinde haftalar içerisinde yavaş bir şekilde salınmaktadır. Bu nedenle daha düşük sistemik toksisite, tümör dokusunda daha yüksek konsantrasyon ve daha etkili tümör kontrolü sağlanmaktadır. 2002 yılında yayınlanan prospektif randomize klinik çalışmalar, cerrahiye uygun olmayan ilerlemiş hepatoselüler karsinom için TAKE uygulamasını geçerli kılmıştır. Llovet ve ark.'larının 112 hastayı içeren çok merkezli çalışmasında embolizasyon, kemoembolizasyon ve en iyi destek tedavisi kıyaslanmış. Doksorubisin ve iyotlu yağ kombinasyonunu takiben jelatin süngerde embolizasyon uygulanan hastalarda sağ kalımda iyi sonuçlar çıkması nedeni ile araştırma erken sonlandırılmıştır. TAKE uygulanan grupta sağkalım 1. yılda %82 ve 2. Yılda %63, embolizasyon grubunda %75 ve %50, en iyi destek tedavi grubunda %63 ve %27dir<sup>6</sup>. Lo ve ark.'ları tek merkezli bir çalışmada randomize edilen 80 cerrahi için uygun olmayan HCC hastası, TAKE (sisplatin ve iyotlu yağı takiben jelatin süngerli) ve en iyi destek bakım tedavisini karşılaştırılmış, TAKE uygulanan grupta 1 ve 2 yıllık sağ kalım %57 ve %31, destek grubunda ise %32 ve %11 bulunmuştur<sup>5</sup>.



### **2.6.1.b.1.a. TAKE Tedavisi İçin Hasta Seçim Kriterleri:<sup>40</sup>**

1. BCLC Intermediate evre HCC
2. Child-Pugh skoru A-B7
3. Performans statüsü (ECOG): 0
4. Asemptomatik
5. Büyük tümör (> 5 cm)
6. Multifokal HCC (> 3)
7. Macrovasküler invazyon olmaması
8. Karaciğer dışı metastaz olmaması

### **2.6.1.b.1.b. TAKE tedavisi için kontrendikasyonlar<sup>40</sup>**

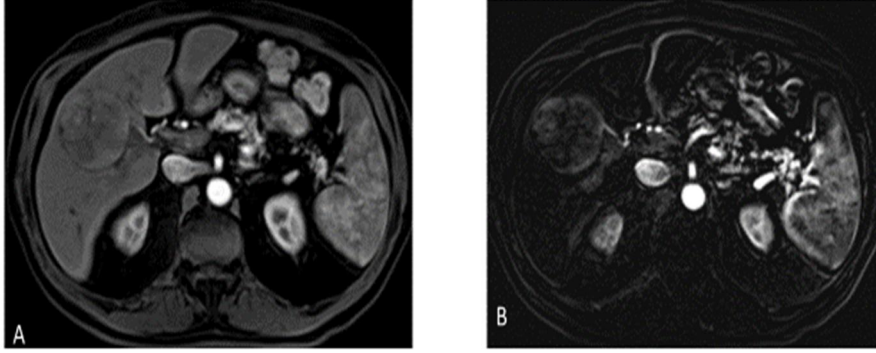
1. Dekompansé siroz, sarılık, ensefalopati, refrakter asit, hepatorenal sendrom
2. Geniş tümör, (%50-70'den fazla alan kaplayan)
3. Ciddi şekilde azalmış portal ven akımı
4. Teknik kontraendikasyonlar (arteriovenöz fistül)
5. Renal yetmezlik, (GFR <30 ml/dk, kreatinin >2 mg/dl )

### **2.6.1.b.1.c. Uygulama Teknikleri**

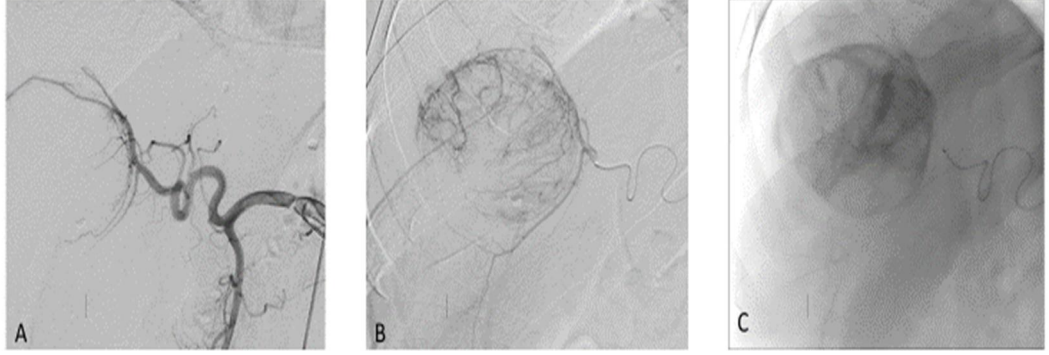
TAKE işlemi 8 saatlik açlık sonrası uygulanmaktadır. Anjiyografi odasına alınan hastaya sedasyon, İ.V. hidrasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi uygulanır. Her iki kasık bölgesinde cilt dezenfeksiyonu yapılmasının ardından sağ kasığa lokal anestezi uygulanır. Seldinger tekniği ile perkütan olarak sağ ana femoral artere 4F damar kılıfı yerleştirilir. 4F kobra veya 4F Simmons1 (Glidecatheter, Terumo Europe, Leuven, Belgium) diagnostik anjiyografi kateteri yardımıyla çölyak ve süperior mezenterik arter anjiyografileri yapılır. Arteriyel anatomi, varsa varyasyonlar ve tümör(ler)in

arteriyel beslenmesi, gastroduodenal, sistik, sağ ve sol gastrik arter orijinleri ortaya konur. Geç faz görüntüler alınarak portal ven açıklığı belirlenir. Arteriyel anatomi anlaşıldıktan sonra tümörün hangi lobda olduğuna bağlı olarak kateter selektif olarak sağ veya sol hepatik artere ilerletilir. Bazen 4F glide diagnostik kateter tümörü besleyen dallara kadar ilerletilebilir. Gerekğinde süperselektif embolizasyon yapmak için koaksial kateter tekniği kullanılır. Diagnostik kateter içerisinden gönderilecek geniş iç çaplı mikrokaterler (Renegade, Boston Scientific, Progreat 2.7, Terumo Europe or Embocath Plus, Biosphere Medical) ile hem kemoterapötik ilaçlar hem de embolizan partiküller gönderilebilir. Kemoterapötikler ve embolizan ajanlar kan akımında staz oluncaya kadar enjekte edilir. Klasik kemoembolizasyonda 10 cc lipiodol, 60 mg doksorobisin, 10 mg mitomisin C'yi emülsiyon haline getirip tümörü besleyen damara enjekte edilir. Verilen karışım sonrası yapılan kontrol anjiyografide tümöral boyanmanın olduğu durumlarda uygun boyutta polivinil alkol partikülleri (PVA) verilir. İlaç yüklenebilir partikül (İYP) ile yapılan TAKE'de tümörün büyüklüğüne göre partikül boyutu ve kemoterapötik ilaç dozu belirleniyor. Kemoterapötik olarak doksurobisin kullanılmaktadır. Her bir kutu partikül içerisine 50 mg doksurobisin enjekte edilir. Her bir TAKE seansında en fazla toplam dozun 150 mg olması önerilmektedir. Her bir partikül için üretici firmanın belirlediği süreler beklendikten sonra ilaç yüklenme işlemi gerçekleşmiş olmaktadır. Partiküle yüklenmiş kemoterapötik ilaçlar geniş çaplı mikrokater yoluyla tümörü besleyen arterlerden gönderilir. Genellikle hastaların yarısı bir günde taburcu olabilmektedir. Hastalardan 15-21 gün sonrası için kontrastsız ve kontrastlı üst batın BT'si istenir. Bu BT'lerde tümörün lipiodol tutulum paterni ve tümörün kontrast tutup tutmadığı değerlendirilir. İkinci bir seans gerekirse bu genellikle bir ay sonra yapılır. Rutin takip 1, 3 ve 6. ay ve daha sonra 6 ayda bir dinamik kontrastlı BT veya MR yapılır. İşlem öncesi herhangi bir tümör belirtecinde (AFP veya CA 19.9 gibi) yükselme bulunuyorsa rutin takiplerde bu değerlerin izlenmesi gereklidir. **(Resim 1-2-3).**

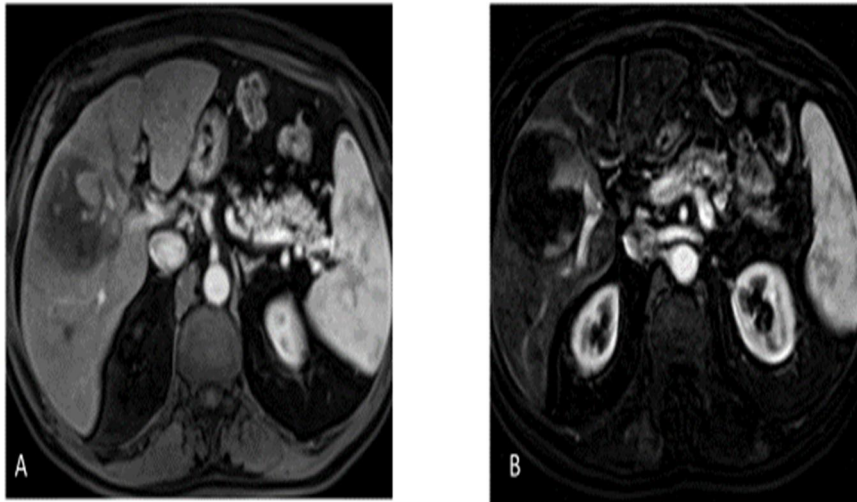
Resim 1 A-B : TAKE öncesi BT görüntüleri



Resim 2 A-B-C : TAKE angiografi görüntüleri



Resim 3 A-B : TAKE sonrası 2.ay kontrol görüntüleme



#### **2.6.1.b.1.d. Komplikasyonlar**

TAKE uygulaması sonrasında tümör dokusunda nekroz ve çevre normal karaciğer dokusunda hasar oluşur. Bu hasar sonrasında ‘postembolektomi sendromu’ olarak tanımlanan; bulantı, kusma, karın ağrısı, hafif apati ve genelde 39<sup>0</sup>C'yi geçmeyen geçici ateşten oluşan komplikasyonlar gelişebilir. Ateşin süre ve derecesi tümörün büyüklüğüne ve nekrozun derecesine bağlıdır. Ateş için antibiyotik kullanımı gerekmemektedir. Bu semptomlar sıklıkla kendini sınırlar ve birkaç haftada düzelir. İV hidrasyon, analjezik, antipiretik ve antiemetik destek tedavisi yeterlidir. Serum aspartat aminotransferaz (AST), serum alanine aminotransferaz (ALT) düzeylerinde sıklıkla hafif ya da orta derecede artış izlenir. Karaciğer enzimleri bir kaç hafta içinde tedavi öncesi değerlere döner.<sup>67</sup> TAKE sonrasında gelişen ciddi komplikasyonlar ; kontrast ajanlara bağlı komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, alerjik reaksiyon ve şok), karaciğer yetmezliği ve karaciğer infaktı, intrahepatik abse, klostridial bakteriyemiye bağlı sepsis, dissemine intravasküler koagülopati, pulmoner yağ embolisi, safra kesesi infaktı ve perforasyonu, amfizematöz kolesistit, safra yolu nekrozu, dalak infaktı, akut pankreatit ve gastrointestinal ülser ve erozyonlar ile ölümdür<sup>68-69</sup>. Sirozun dekompanzasyonu sonrasında hepatorenal sendrom, asit miktarında artış, ensefalopati ve sarılık oluşabilir<sup>70</sup>.

#### **2.6.1.b.2. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)**

90-Y-etiketli mikrokürelerin intraarteriyel enjeksiyonunu kullanan radyoembolizasyon, kabul edilebilir bir güvenlik profili ile birlikte geniş çaplı tümör nekrozun oluşturur. TAKE’de olduğu gibi radyoaktif maddenin anjiyografik olarak tümörü besleyen damarların selektif kanülasyonu ile tümör dokusuna verilmesi ile gerçekleştirilir. Ytrium-90 ile radyoembolizasyon portal ven trombozu, 4 ten fazla lezyonu ve infiltratif hastalığı olan hastalarda iyi tolere edildiği ve iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, sağkalım üzerindeki etkisini ve optimal kullanımı konusunda bir fikir birliği olduğunu gösteren çalışma yoktur. Bir randomize faz II çalışmasında TAKE ile kıyaslandığında, radyoembolizasyonda progresyona kadar geçen sürenin

daha uzun olduğunu, ancak yanıt oranları ve sağkalım ile ilişkili benzer sonuçlar olduğu bildirilmiştir. Radyoembolizasyon için uygun hasta seçimi, multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirmeye ihtiyaç duymaktadır. Diğer lokal tedavilerle karşılaştırıldığında, nispeten düşük toksisite, önemli tümör yükü olan hastaları tedavi etme potansiyeli (klasik TAKE'de olduğu gibi çoklu seanslardan ziyade tek bir kez uygulama) ve nispeten sınırlı yan etkiler bulunmaktadır. Bununla birlikte, yüksek maliyeti, bazı anatomik kısıtlamalar (örneğin, şant olan bazı hastalarda radyoaktif materyalin akciğere geçişi) ve TAKE ile görülenden daha az etkili bir tümör nekrozu oluşturması, bu tedavinin kullanımını sınırlamaktadır.<sup>71</sup>

### **2.6.1.b.3.Radyofrekans Ablasyon (RF)**

Radyofrekans ablasyon işlemi, kontrollü termal enerji depolayarak doku nekrozuna sebep olmaktadır. Cerrahi rezeksiyona benzer şekilde küçük lezyonlarda ve erken evre HCC hastalarında uygulanır. Kolon, diyafram ve safra kesesi ile yakın olan lezyonlarda RF uygulaması kısıtlıdır. Hedef lezyon komşuluğundaki vasküler yapılar, RF işlemi sırasında ısı azalmasına ve ablasyon etkinliğinin azalmasına neden olur. Bu nedenle TAKE uygulaması sonrasında yapılan RF ablasyonu hücre ölümünü artırır.<sup>72-73</sup>

### **2.6.1.c. Radyoterapi (RT)**

Transplantasyon için uygun bulunmayan, ancak karaciğer ile sınırlı ve rezektabl olmayan HCC'si olan hastalar için diğer tedavi seçenekleri arasında radyoterapinin yeri belirsizdir. RT'nin sağkalım üzerindeki etkisini gösteren ve bu tedavinin optimal kullanımı konusunda ortak bir konsensüs gösteren randomize çalışma yoktur. HCC, radyosensitif bir tümördür, ancak karaciğer aşırı derecede radyasyona duyarlı bir organdır. HCC hastalarında RT için uygun endikasyonlar konusunda fikir birliğinin eksikliği, uzman grupların değişen önerilerine yansımaktadır. AASLD 2010 klinik uygulama kılavuzu, HCC tedavisi için RT'nin faydasını ele almamaktadır. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu, transplantasyon adayı olmayan, unresektable HCC'si olan hastalar için ablasyon veya arteriyel uygulanan tedavilere alternatif bir seçenek olarak RT (konformal veya stereotaktik)

önermektedir. AHPBA (Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association) RT'nin bazı anrezektabl HCC lezyonları için lokal kontrol sağlayabildiği sonucuna varmış, daha iyi RT planlaması ve uygulanması (örn. hiperfraksiyon, stereotaktik tedavi ve proton ışın tedavisi gibi), aşırı dozda toksisiteye neden olmadan radyasyon dozunu rezektabl olmayan HCC'lere iletme yeteneğini geliştirmiştir. RT'yi diğer terapilerle birleştiren stratejileri değerlendiren randomize çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte hangi hastalarda uygulanması ile ilgili spesifik önerilerde bulunulmamıştır.<sup>74</sup>

#### **2.6.1.d. Sistemik Tedaviler**

HCC hastalarının %80'den daha fazlası başvuru sırasında ilerlemiş hastalığa sahiptir. Birçok hasta lezyonun sayısı, lokalizasyonu, büyüklüğü ve alta yatan siroz ve buna bağlı komplikasyonlar nedeni ile transplantasyon, cerrahi tedavi ve lokal tedaviler için uygun değildir. Sistemik kemoterapiler düşük yanıt oranları ve sağkalım üzerine faydası gösterilmediği için HCC tedavisinde etkisizdir. Bunun sebebi HCC'nin kemoterapiye dirençli olması ve çoklu ilaç direnç geni (multidrug-rezistan gen-MDR-1) salgılayan olması olarak bilinmektedir.<sup>75-76</sup>

HCC olgularının %15-40'ı östrojen reseptör pozitifliğine sahiptir. Tamoksifen ile hormonal tedavi veya oktreotid analogu ile bir miktar sağkalım üzerine yararı gösterilmiş olsa da diğer çalışmalar ile sonuçlar çelişkilidir.<sup>77</sup>

Son zamanlarda VEGF (Vasküler endotelial growth factor) yolağını hedefleyen ajanlar tek ya da sistemik tedaviler ile birlikte kombine kullanımı araştırılmaktadır. Kanseri hücreleri genetik olarak stabil değildir ve genetik mutasyon birikimi söz konusudur. Anti-anjiyogenik tedavi ajanları, genetik olarak stabil olmayan endotel hücrelerini hedef alır.

Oral multikinaz inhibitörü olan Sorafenib, antitümör etkisini Raf/MEK/ERK sinyal yolağında Raf kinazı hedef alarak VEGFR2/3 üzerinden gösterir. Unrezektabl veya metastatik Child A HCC hastalarında Sorafenib plasebo kontrollü Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada genel sağ kalım primer sonlanım noktası kabul edilmiştir. Sorafenib kolunda genel sağ kalım

10,7 ay iken, plasebo kolunda 7,9 aydır. İstatiksel olarak anlamı bulunmuştur. İkincil sonlanım noktası olarak radyolojik progresyonsuz sağ kalıma bakıldığında; Sorafenib kolunda 5,5 ay, plasebo kolunda ise 2,8 aydır.<sup>78</sup> Bu çalışma ile birlikte sorafenib ileri evre HCC hastalarında FDA onayı almıştır.

Regorafenib, sorafenib benzeri etki gösteren antianjojenik oral multitirozin kinaz inhibitörüdür. RESORCE faz 3 çalışmasında sorafenib altında progrese olan Child A HCC hastalarında plaseboya karşı değerlendirilmiştir. Ortalama genel sağ kalım istatiksel olarak regorafenib lehine bulunmuştur. Regorafenib kolunda 10,6 ay karşın placebo kolunda 7,8 aydır. Radyolojik objektif yanıt oranı %10,6, hastalık kontrol oranı % 65,2 olarak bildirilmiştir<sup>79</sup>.

Lenvatinib, bir diğer oral multikinaz inhibitörüdür. VEGFR (1-3) ve fibroblast büyüme faktör reseptör (1-4)' ünü inhibe eder. Lenvatinib, Sorafenib'e karşı faz 3 bir çalışmada değerlendirilmiştir (REFLECT). Lenvatinib, ortalama genel sağkalım üzerinde benzer etkiyi göstermiştir. Lenvatinib kolunda ortalama genel sağ kalım 13,6 ay, sorafenib kolunda 12,3 ay olarak bulunmuştur. İki kol arasında istatiksel fark bulunmamıştır.<sup>80</sup>

Cabozantinib, Met ve VEGFR 2 ve RET inhibisyonu ile etki gösteren oral multikinaz inhibitörüdür. CELESTIAL faz 3 çalışmasında ikinci seride placeboya karşı değerlendirilmiştir. Ortalama genel sağ kalım Cabozantinib kolunda 10,8 ay, placebo kolunda 8 ay olarak rapor edilmiştir<sup>81</sup>.

### 3-MATERYAL VE METOD

Araştırma retrospektif veri toplama yöntemiyle yapılmıştır. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoselüler Karsinom Polikliniği'nde takipli olan ve Radyoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2011-Mart 2018 tarihleri arasında TAKE uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri ve hastalığına ait verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve poliklinik hasta dosyalarından elde edilmiştir. Aşağıda belirtilen çalışma parametreleri kaydedilmiştir.

#### 3.1.Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş üstü
- Histopatolojik olarak veya AASLD\* ve EASL\*\* göre radyolojik olarak HCC tanısı olup TAKE tedavisi uygulanan hastalar.

\*American Association for the Study of Liver Disease

\*\*European Association for the Study of Liver

#### 3.2.Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- 18 yaş altı olması
- Başka bir malignitesi olan hastalar

#### 3.3. Çalışma parametreleri

- Yaş, cinsiyet, etiyoloji, siroz varlığı
- Eşlik eden hastalık (Diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı)
- Tümör boyutu, tümör sayısı, damar invazyonu varlığı, portal ven trombozu varlığı, ekstrahepatik metastaz varlığı
- Child-Pugh skoru (bakınız Tablo 4)
- MELD skoru (<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease>)



- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Evreleme sistemine göre Tümör evresi (bakınız Tablo 5)
- Alfa fetö protein (AFP) düzeyi
- Açlık Glukoz, HBA1C, Lipid profili (HDL, LDL, Trigilserid ve Total Kolesterol)
- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilk 24 saatteki hemogram, lökosit sayısı ve trombosit sayısı
- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilk 24 saatteki AST, ALT, GGT, ALP, albümin, INR, total bilürubin değerleri

TAKE tedavisi sonrası hastanede kaldığı süre ve tedavi sonrasında gelişen komplikasyonlar (ateş, karın ağrısı, enfeksiyon, kanama) hastane bilgi yönetim sisteminden yatış epikrizleri taranarak kaydedilmiştir. TAKE uygulaması sonrası otuz ve doksanıncı günler arasında çekilen batın MRG veya konvansiyonel tomografi sonuçları modifiye RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre Radyoloji uzmanı ile birlikte değerlendirilmiştir<sup>82</sup>(**Tablo 7**). mRECIST kriterlerine göre progresyon saptanan hastalarda progresyon zamanı ve sonrasında uygulanan tedavi yöntemleri kaydedilmiştir. Hastaların son durumu hastane bilgi yönetim sistemi ve Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden (ÖBS) taranarak saptanmıştır.

Yan etki değerlendirmesi “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0” referans alınarak yapıldı<sup>83</sup> (**Tablo 8**).

Progresyonsuz sağ kalım; TAKE uygulama tarihinden itibaren radyolojik olarak saptanan progresyon tarihine veya ölüm/kontrol tarihine kadar olacak şekilde tanımlandı.

Genel sağ kalım; TAKE uygulama tarihinden itibaren herhangi bir neden ile gelişen ölüm veya son kontrol tarihine kadar olacak şekilde tanımlandı

**Tablo 7: mRecist Kriterleri<sup>82</sup>**

Hedef lezyon	Modalite
<b>Cevap</b>	<b>mRecist</b>
<b>Tam yanıt</b>	Kontrast yok
<b>Parsiyel yanıt</b>	Kontraslanmada en %30 azalma
<b>Stabil Hastalık</b>	Parsiyel yanıt veya progrese hastalık yok
<b>Progrese hastalık</b>	En küçük kontraslanma çapında %20 artış

**Tablo 8: (CTCAE) Version 5.0' göre yan etki değerlendirilmesi<sup>83</sup>**

Parametreler	Başlangıç değeri	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>ALT</b>	Normal**	ULN-3.0 x ULN*	>3-5xULN	>5-20 xULN	>20xULN
	Yüksek	1,5-3 kat artış	> 3-5 kat artış	> 5-20 kat artış	> 20 kat artış
<b>Total Bilirubin</b>	Normal***	>ULN-1.5 xULN	>1.5-3xULN	>3-10xULN	> 10xULN
	Yüksek	1-1,5 kat artış	>1,5-3 kat artış	> 3-10 kat artış	> 10 kat artış

\*ULN: Normal değerın üst sınırı

\*\*ALT normal değeri: 10-40 U/L

\*\*\*Total bilirubin normal değer: 0,3-1,5 mg/dl

### 3.4.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows versiyon 22 programında hazırlanan forma kaydedilerek değerlendirildi. Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım TAKE yapılış tarihi başlangıç kabul edilerek Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplandı. Tek değişkenli analizde prognostik faktörler log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hazard risk oranı ve %95 güven aralığı (CI) 'da hesaplandı. Tüm p değerleri testlerde 2-terafli ve 0.05'lik p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çok değişkenli analiz, prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek için Cox orantısal risk modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. P değerinin 0,05'den küçük olması halinde veriler anlamlı kabul edildi.

## 4-BULGULAR

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipli ve Radyoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2011-Mart 2018 tarihleri arasında HCC tanısı nedeni ile DEB-TAKE işlemi uygulanan 133 hasta dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar verileri ve TAKE sonrası çekilen kontrol görüntülemeleri (MRG veya BT) retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların 103'ü erkek (%77,4) ve 30'u kadın (%22,6) olup, yaş ortalaması  $65,46 \pm 8,6$  idi. Kadın hastaların yaş ortalaması  $67,3 \pm 6,02$ , erkek hastaların yaş ortalaması  $63,8 \pm 9$  bulundu. Hastaların 76'sında (%57,1) kronik hepatit B, 23 (%17,3) hastada ise kronik hepatit C mevcuttu. 24 (%18) hastada ise kriptojenik siroz vardı. 122 (%91,7) hastada siroz mevcuttu. 11 hastada ise siroz yoktu. Sirotik olmayan hastaların 7'sinde (%64) Kronik Hepatit B vardı. Dört hastada (%36) ise etyolojik risk faktörü bulunamadı. Hastaların 45'inde diyabet (%33), 18'inde koroner arter hastalığı (%13) ve 62'sinde hipertansiyon (%46) tanısı vardı. Sigara kullanan hasta sayısı 84 (%63) bulundu. Erkek hastaların 22'si (%21), kadın hastaların 1'i (%3) olmak üzere toplam 23 (%17) hasta alkol tüketim hikayesi vardı. Hastalara ait klinik, demografik ve laboratuvar bilgileri **Tablo 9**'da verildi.

Siroz hastalarının 78'i (%64) Child A ve 44'ü (%36) Child B evresindeydi. Barcelona evreleme sistemine göre ise 16'sı (%13) erken evre, 58'i (%48) intermediate ve 48'i (%39) ileri (advanced) evreydi.

Medyan MELD skoru 11 (min 7-maks 29) olarak hesaplandı. Child ve Barcelona evreleme sistemine göre hasta dağılımı **Tablo 10** 'da gösterildi.

Tüm grupta tedavi öncesi ortalama AFP 1010 mg/dl bulundu (min 1,27-maksimum 23.960). Sirotik hastalarda ortalama AFP 1056 mg/dl (min 1,27-maks 23.960) olup, nonsirotik hastalara göre istatistiksel fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Kronik Hepati B'lilerde ortalama AFP 1315 (min 1,27-maks 23.960) bulundu ve istatistiksel olarak diğer etyolojik risk faktörü olan hastalara göre fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Hastaların 78'inde (%59) tek lezyon, 19 (%14) hastada ise multinodüler ( $\geq 4$ ) lezyon vardı. Tüm grupta ortalama tümör çapı 74,48 mm'ydı (min 17-maks 170). Sirotik hastalarda ortalama tümör çapı 71,5 mm (min 17-maks 170), non sirotik hastalarda ortalama tümör çapı 106,9 mm (min 30-maks 160) bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ). Vasküler invazyon 15 (%12) hastada vardı. Eksrahepatik metastaz 7 (%5) hastada saptandı. Portal ven trombozu saptanan 18 (%13) hastanın tümü sirotikti. Portal lenfadenopati 39 (%28) hastada vardı (sirotik hastaların 36'sında (%28), nonsirotik hastaların 3'ünde (%27),  $p=0,012$ )

Tedavi öncesi laboratuvar bulguları ortalama olarak verildi. ALT 44,1 IU/l (min 10-maks 168), total bilirubin 1,12mg/dl (min 0,4- maks 4,5), albümin 3,4g/dl (min 1-maks 4,7), lökosit 6159  $\text{I}/\text{l}$  (min 2200-13900), hemoglobin 12,2 g/dl (min 7-maks 17,3), trombosit sayısı 156660  $\text{I}/\text{l}$  (min 37.000-maks 771.000), INR 1,2 (min 0,96- maks 2,24), kreatinin 0,87 mg/dl (min 0,42-maksimum 4,33) saptandı.

Hastaların 109'u (%82) TAKE öncesi herhangi bir tedavi almadı. 16 (%12) hasta radyofrekans ablasyon, 6 (%4,5) hasta cerrahi rezeksiyon ve 2 (%1,5) hasta sistemik tedavi olmak üzere 24 hasta TAKE öncesi tedavi aldı.

**Tablo 9: Demografik ve Klinik Özellikler**

Özellikler		n (%)
Cinsiyet	Erkek	103 (%77,4)
	Kadın	30 (%22,6)
Yaş (Ortalama)	Erkek	63,8±9,08
	Kadın	67,30 ±6,02
Etyoloji	HBV	76 (%57,1)
	HCV	23 (%17,3)
	Alkol	5 (%3,8)
	NASH	4 (%3)
	Kriptojenik	24 (%18,4)
	Diğer	1 (%0,8)
Tümör çapı (Ortalama)	74,48 mm ±35,36 (min 17-maks170)	
ALT (IU/l (Ortalama)	44.1 ±30,4 (min 10-maks 168)	
Total bilirubin mg /dl (Ortalama)	1,12 ± 0,7 (min 0,4- maks 4,5)	
Albumin (Ortalama)	3,4 ± 0,69 (min 1-maks 4,7)	
AFP (n=112) ng/ml (tedavi öncesi)	<400	87 (%78)
	≥400	25 (%22)
AFP (n=104) ng/ml (tedavi sonrası)	<400	82 (%63)
	≥400	22 (%17)
TAKE öncesi tedavi	Cerrahi rezeksiyon	6 (%4,5)
	Radyofrekans ablasyon	16 (%12)
	Sistemik tedavi	2 (%1,5)
	Yok	109 (%82)

**Tablo 10: Barcelona Evrelemesi ve Child-Pugh Sınıflandırmasına göre hasta sayıları\***

Barcelona Evrelemesi	Child-Pugh Sınıflaması		
	Child A	Child B	Toplam
Erken Evre	10	6	16 (%13)
İntermediate	38	20	58(%48)
İleri evre (Advanced)	30	18	48(%39)
<b>Toplam</b>	<b>78 (%64)</b>	<b>44 (%36)</b>	<b>122(%100)</b>

\* 11 hasta siroz olmadığından dolayı dahil edilmedi

Medyan takip süresi 14 aydı (min 1 ay -maks 77 ay). TAKE sonrası medyan hastanede kalış süresi 1 gündü (min 0-maks 14 gün). Karaciğer enzim yüksekliği (%31) en sık görülen yan etkiydi. İkinci en sık görülen yan etki karın ağrısıydı. Bir hastada ise işlem sonrası karaciğer absesi saptandı. Yan etkiler **Tablo 11**'de verildi.

**Tablo 11: TAKE sonrası yan etkiler**

YAN ETKİ		SIKLIK	
Biyokimyasal yan etki*	ALT (n=111)	Grade 0	76 (%68,5)
		Grade 1	22 (%19,8)
		Grade 2	7 (%6,3)
		Grade 3	6 (%5,4)
	Total bilirubin (n=102)	Grade 0	89 (%87,2)
		Grade 1	8 (%7,8)
		Grade 2	4 (%3,9)
		Grade 3	1 (%1,1)
Klinik yan etkiler (n=48)	Halsizlik	3 (%2,2)	
	Karın ağrısı	30 (%22,1)	
	Ateş (> 38 C)	4 (%2,4)	
	Bulantı-Kusma	6 (%4,4)	
	Kanama	2 (%1,5)	
	Diğer	3 (2,2)	

\*Bakınız Tablo 8

Birinci TAKE sonrası 30-90. gün mRecist'e göre yanıt değerlendirilmesi 115 hastada yapıldı. 18 hastanın kontrastlı MRG veya multifazik BT sonuçlarına ulaşamadı. Komplet yanıt (CR) 20 (%17) hastada, parsiyel yanıt (PR) 36 (%32) hastada, stabil hastalık (SD) 24 (%21) hastada ve progrese hastalık (PD) 35 (%30) hastada vardı. Hastalık kontrol oranı (best overall response rate = CR+PR+SD) %70 ve objektif yanıt oranı (objective response rate = CR+PR) %49 bulundu. Sirotik hastalar ile nonsirotik hastalar arasında radyolojik tedavi yanıt oranları arasında fark saptanmadı (p>0,05). TAKE öncesi tedavi alan hastalarda hastalık kontrol oranı %68, objektif yanıt oranı %47 iken, tedavi almayanlarda ise sırasıyla %70 ve %40 idi. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p>0,05).

Barcelona Evrelemesine göre hastalık kontrol oranı erken evrede %85, intermediate evrede %74 ve ileri evrede %59 saptandı. Objektif yanıt oranı erken evrede %46, intermediate %58 ve ileri evrede %40 bulundu. Gruplar arasında yanıt oranları açısından istatistiksel fark bulunmadı.

Child A hastalarda hastalık kontrol oranı %75, Child B hastalarda ise %56 bulundu. Objektif yanıt oranı Child A'da %59, Child B'de %28 hesaplandı. İstatistiksel olarak hastalık kontrol oranı ve objektif yanıt oranında gruplar arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0,04 ve p=0,006).

Barcelona evreleme sistemi ve Child sınıflamasına göre yanıt oranları **Tablo 12**'de verildi

**Tablo 12: Barcelona Evreleme Sistemine ve Child-Pugh sınıflamasına göre yanıt oranları**

		mRecist					
		Komplet yanıt (CR)	Parsiyel Yanıt (PR)	Stabil Hastalık (SD)	Progrese Hastalık (PD)	Objektif yanıt oranı (ORR)	Hastalık Kontrol Oranı (BORR)
<b>Barcelona*</b>	Erken (n=13)	4 (%31)	2(%15)	5 (%39)	2(%15)	6 (%46)	11(%85)
	Intermediate (n=50)	11(%22)	18(%36)	8(%16)	13(%26)	29(%58)	37(%74)
	İleri (n =44)	4 (%9)	14(%31)	8(%18)	18 (%40)	18(%40)	26(%59)
<b>Child**</b>	A (n=75)	15(%20)	29(%39)	12(%16)	19 (%25)	44(%59)	56(%75)
	B (n =32)	4(%12)	5 (%16)	9 (%28)	14 (%44)	9 (%28)	18(%56)
<b>Toplam</b>	<b>n=107***</b>	19(%17)	34(%32)	21(%20)	33 (%31)	53(%49)	74(%69)

\*p> 0,05 \*\* ORR için p=0,04 ve BORR için p =0,006

\*\*\* 8 hasta nonsirotik olduğundan dolayı tabloya dahil edilmedi.

Takip sürecinde 133 hastanın 22'sin'de çeşitli sebeplerden dolayı (dış merkez takibi v.b gibi) progresyon değerlendirilmesi yapılamadı. Değerlendirilen 111 hastanın 87'inde takiplerde (%78) progresyon saptandı. Medyan progresyonsuz sağ kalım (PS) 4 ay bulundu (%95 CI: 2,7- 5,2). Birinci ve ikinci yıl PS oranları sırasıyla %23 ve %14'tü.

Sirotik hastalarda medyan PS 5 ay (%95 CI:3,6-6,3), non-sirotik hastalarda ise 4 aydı (%95 CI:2,7-5,23). İki grup arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Barcelona evreleme sistemine göre medyan PS; erken evrede 11 ay, intermediate evrede 5 ay, ileri evrede 3 ay bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ( $p=0,03$ ). Child sınıflamasına göre medyan PS; Child A grupta 6 ay, Child B'de ise 2 ay bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,014$ ).

Barcelona evreleme sistemine ve Child Pugh sınıflamasında göre PS oranları **Tablo 13'** de verildi (**Şekil 5 ve 6**).

**Tablo 13: Barcelona evrelemesi ve Child Pugh sınıflamasına göre PS oranları**

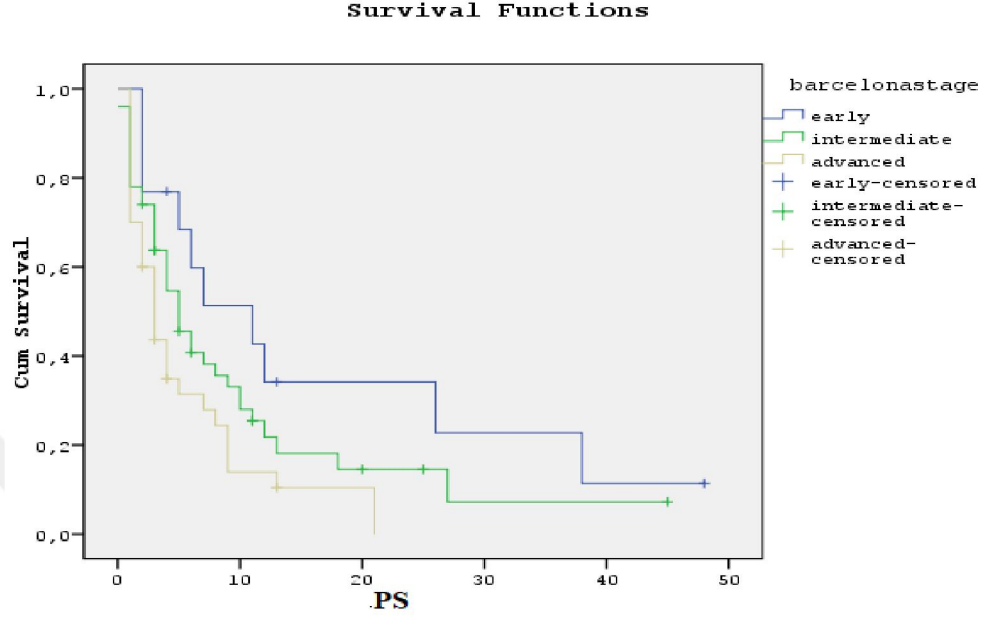
		PS (ay)			PS (%)	
N =103***		Medyan (ay)	%95 CI		1.yıl	2.yıl
			Lower Bound	Upper Bound		
<b>Barcelona Evresi*</b>	Erken (n=13)	11	2,8	19,19	42	34
	İntermediate (n=50)	5	3,13	6,86	25	14
	İleri (n=40)	3	2,04	3,96	14	0
<b>Child Evresi</b>	A (n=70)	6	4,02	7,97	27	14
	B (n=33)	2	0,73	3,26	12	0
<b>Toplam</b>		5	3,63	6,36	23	13

\* $p=0,03$  \*\*  $p=0,01$

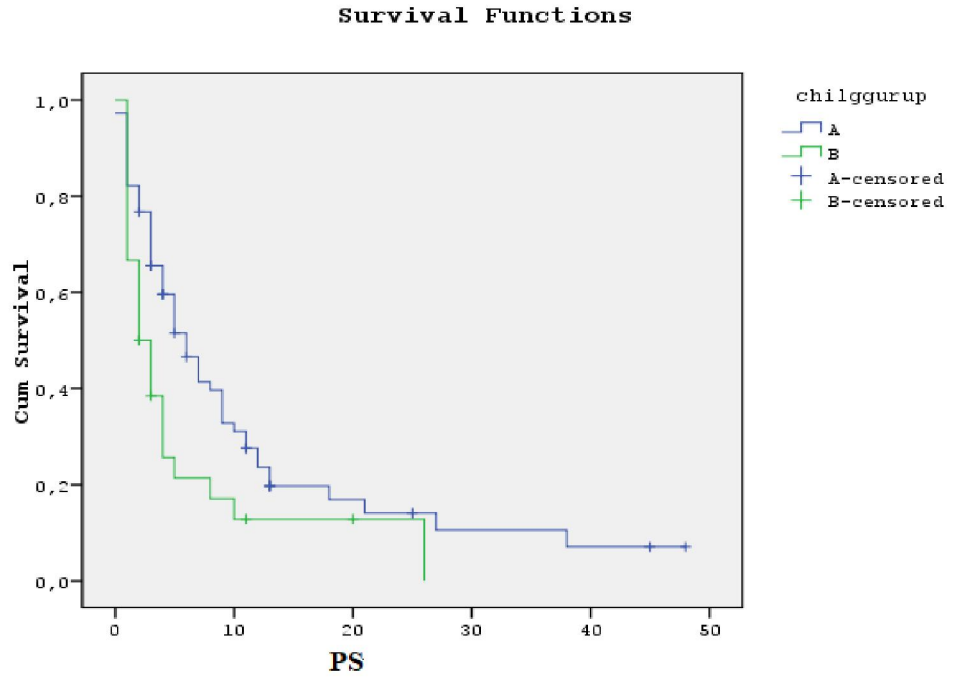
\*\*\* 8 hasta non sirotik olduğundan dolayı dahil edilmedi.



Şekil 5: Barcelona Evrelemesine göre PS Kaplan meir eğrisi

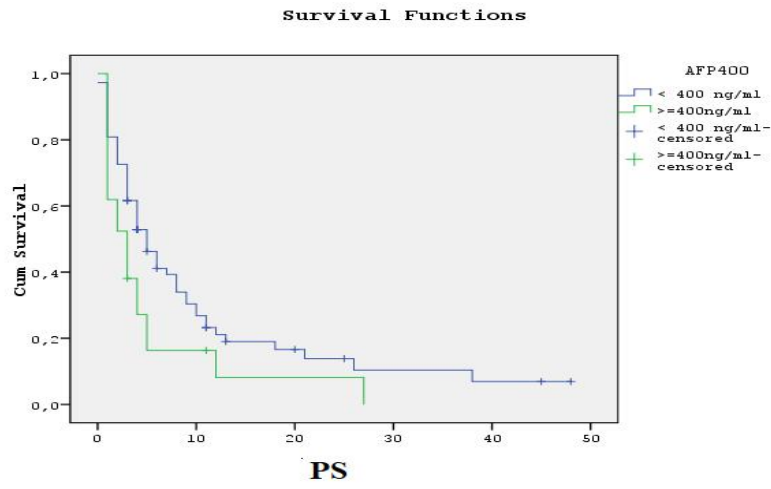


Şekil 6: Child Phug Sınıflamasına göre PS Kaplan meir Eğrisi

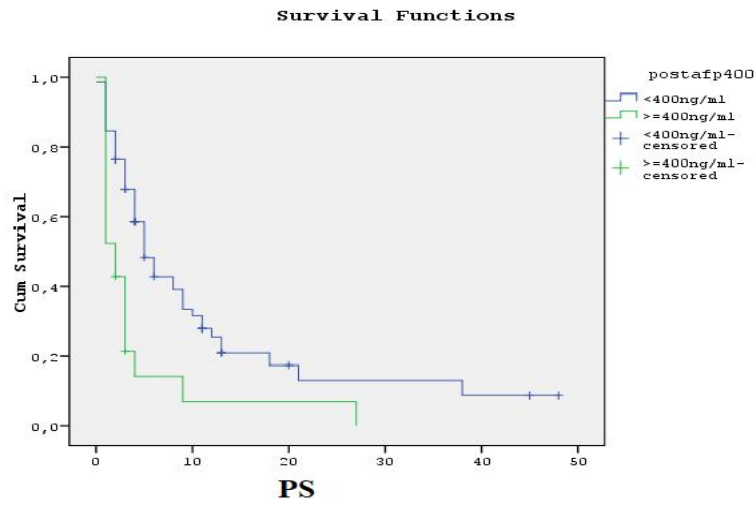


TAKE öncesi AFP  $\geq 400$  ng/ml olan hastalarda medyan PS 3 ay,  $<400$  ng/dl hastalarda ise medyan PS 5 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlılığa yakın fark vardı ( $p=0,05$ ). Tedavi sonrası AFP  $\geq 400$  ng/ml olan hastalarda ise medyan PS 2 ay,  $<400$  ng/dl hastalarda medyan PS 5 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ( $p=0,01$ ) (Şekil 7 ve 8).

**Şekil 7: Tedavi öncesi AFP düzeyine göre PS Kaplan meir eğrisi**



**Şekil 8: Tedavi sonrası AFP düzeyine göre PS Kaplan meir eğrisi**



Progresyon sonrası 3 hastaya cerrahi rezeksiyon, 5 hastaya TARE ,7 hastaya RF ve 28 hastaya tekrar TAKE tedavisi uygulandı. 9 hastaya 2 TAKE, 15 hastaya 3 TAKE işlemi ve 4 hastaya ise 4 TAKE işlemi gerçekleştirilmiştir. 18 hastaya ise sistemik tedavi (sorafenib veya kemoterapotik ajan) verildi.

Takip sürecinde 133 hastanın 95'i ölmüştür. Medyan genel sağ kalım (GS) 11 aydı (%95 CI:9,0-12,91). Birinci ve 2. yıl genel sağ kalım oranları sırasıyla %58 ve %47'idi. Sirotik hastalarda medyan GS 12 ay (%95 CI:9,5-14,4), non-sirotik hastalarda ise 10 aydı (%95 CI:6,2-13,7). İki grup arasından istatistiksel fark yoktu ( $p>0,05$ ).

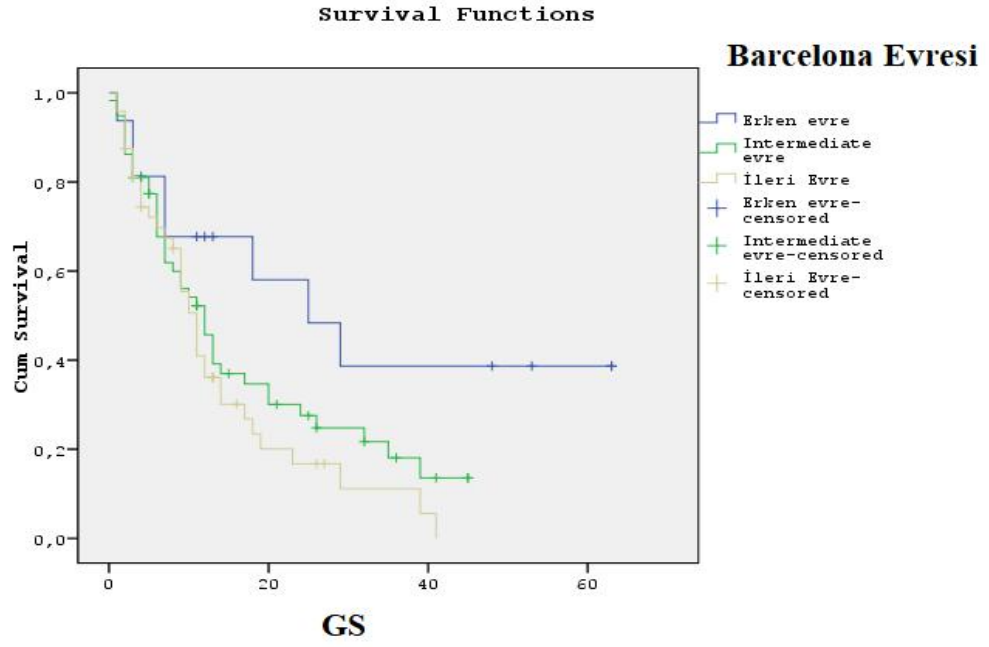
Barcelona evrelemesine göre medyan GS; erken evrede 25 ay, intermediate evrede 12 ay ve ileri evrede 11 ay bulundu. Erken evrede, ileri ve intermediate evreye göre istatistiksel olarak genel sağ kalımda anlamlı fark vardı ( $p=0,031$ ). Child A hastalarda 14 ay ve Child B hastalar 6 ay bulundu. Child A ve B grupları arasında genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,000$ ). Barcelona evreleme sistemine ve Child Pugh sınıflamasında göre GS oranları **Tablo 6**'da verildi (**Şekil 9-10**).

**Tablo 14: Barcelona evrelemesi ve Child Pugh sınıflamasına göre GS oranları**

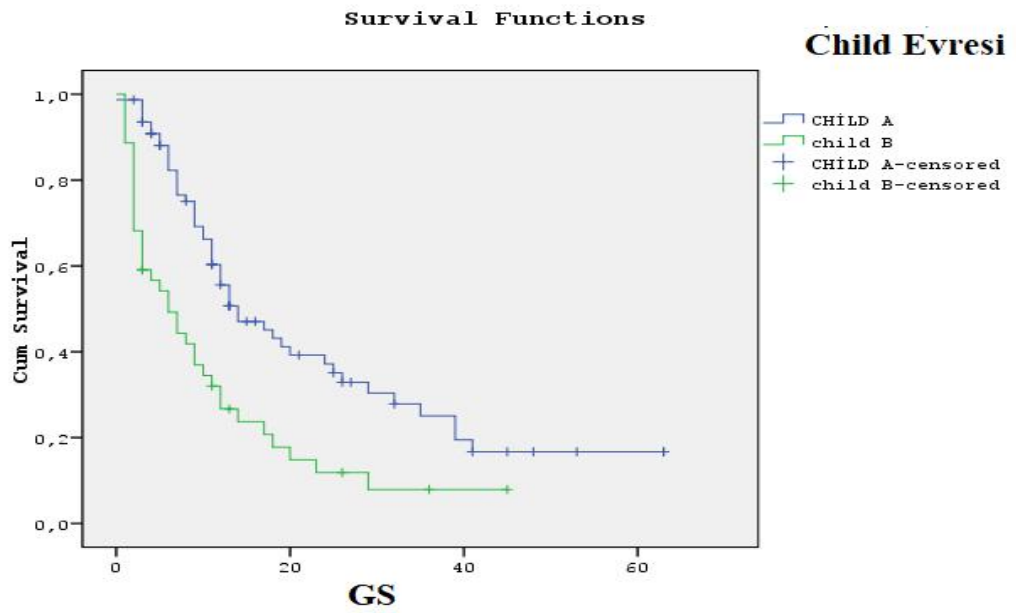
	N=122	GS (ay)			GS (%)	
		Medyan (ay)	%95 CI		1.yıl	2.yıl
			Lower Bound	Upper Bound		
<b>Barcelona Evresi</b>	Erken* (n=16)	25	8,99	41,01	67	58
	Intermediate (n=58)	12	8,78	15,21	52	30
	İleri (n=48)	11	8,89	13,03	41	16
<b>Child Evresi**</b>	A (n=78)	14	8,15	19,84	60	39
	B (n=44)	6	2,35	9,64	32	14
<b>Toplam***</b>		12	9,5	14,4	50	28

\* $p=0,031$  \*\*  $p=0,000$ , \*\*\* 11 hasta siroz olmadığından dolayı dahil edilmedi

Şekil 9: Barcelona Evrelemesine göre GS Kaplan meir eğrisi

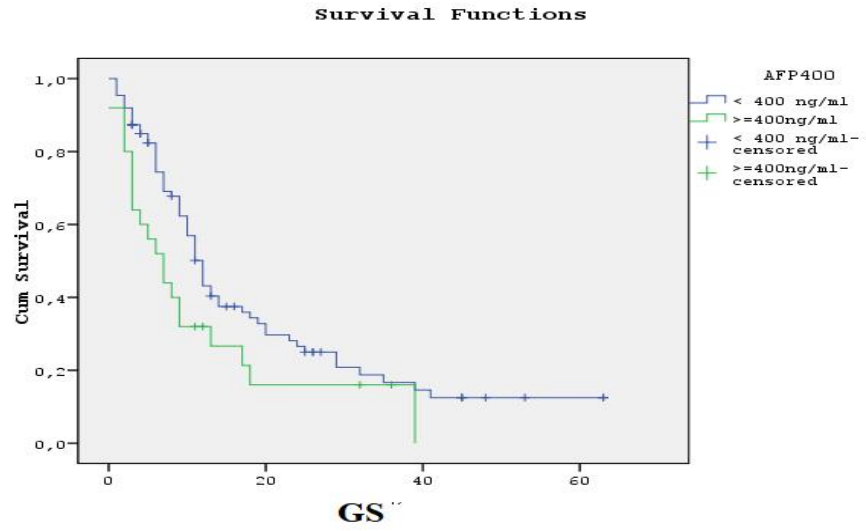


Şekil 10: Child Phug Sınıflamasına göre GS Kaplan meir Eğrisi

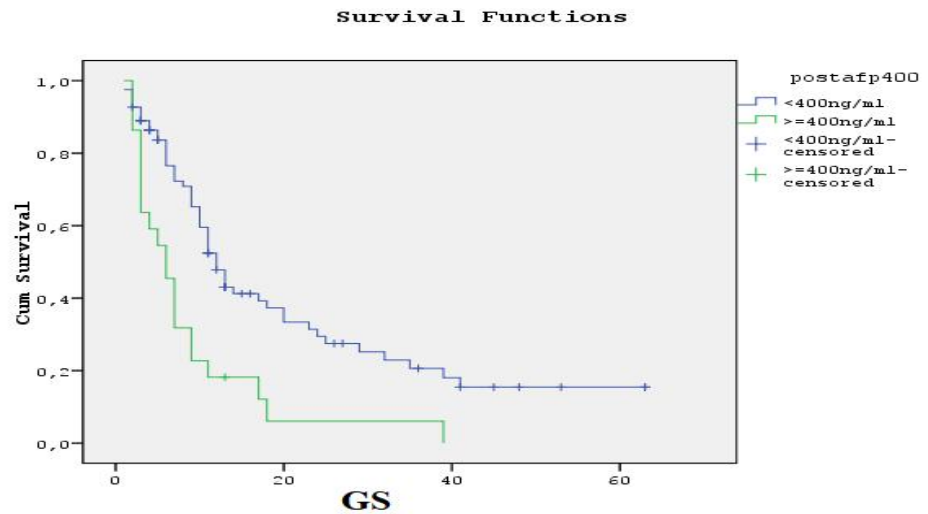


Tedavi öncesi AFP $\geq$ 400ng/ml olan hastalarda medyan GS 7 ay, <400 mg/dl olanlarda ise 12 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın fark vardı (p=0,053). Tedavi sonrası AFP $\geq$  400ng/ml ve <400 ng/ml hastalarda ise medyan GS sırasıyla 6 ay ve 12 ay saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak genel sağ kalımda anlamlı fark vardı (p=0,01) (Şekil 11-12).

**Şekil11: Tedavi öncesi AFP düzeyine göre Genel Sağ kalım Kaplan meir eğrisi**

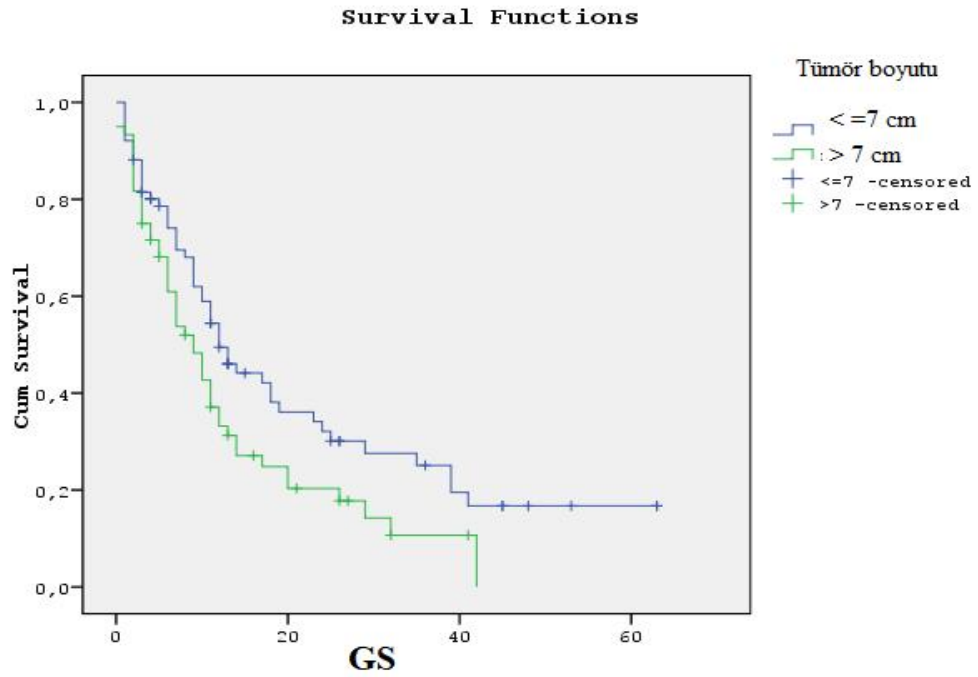


**Şekil 12: Tedavi sonrası AFP düzeyine göre Genel Sağ kalım Kaplan meir eğrisi**



Tümör boyutu  $\leq 7$  cm olan hastalarda medyan GS 12 ay,  $>7$ cm olan hastalarda ise medyan GS 9 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,03$ ). Genel sağ kalım Kaplan meir eğrisi **Şekil 13** 'de gösterildi.

**Şekil13: Tümör boyutuna göre Genel Sağ kalım Kaplan meir eğrisi**



#### 4.1. Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkili Prognostik Faktörler

Yaş, cinsiyet, diyabet, tedavi öncesi AFP düzeyi, vasküler invazyon, ekstrahepatik metastaz varlığı, tümör boyutu, tümör sayısı, Child sınıflaması, Barcelona evrelemesi, tedavi öncesi ve sonrası AFP progresyonsuz ve genel sağ kalıma etkili olabilecek prognostik faktörler olarak araştırıldı.

Tek değişkenli analizde; tedavi sonrası AFP düzeyi, Barcelona evrelemesi ve Child sınıflaması istatistiksel olarak progresyonsuz sağ kalım üzerinde etkili olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Çok değişkenli analizde ise sadece tedavi sonrası AFP düzeyi progresyonsuz sağ kalıma etkili bağımsız prognostik faktör olarak bulundu ( $p<0,01$ ). Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları **Tablo 15**'de verildi.

**Tablo 15: Progresyonsuz sağ kalıma etkili prognostik faktörler Univariate ve Multivariate analiz sonuçları**

Değişken	Kategori	PS (ay)	Univariate Analiz				Multivariate Analiz			
			HR	%95 CI		p	HR	%95 CI		p
				Alt	Üst			Alt	Üst	
<b>Yaş</b>	<65 (n=50)	5	0,88	0,57	1,36	0,5				
	≥65 (n=61)	4								
<b>Cinsiyet</b>	Kadın (n=22)	4	1,13	,65	1,98	0,6				
	Erkek (n=89)	5								
<b>Diabet</b>	Var (n=41)	3	0,99	0,63	1,55	0,9				
	Yok (n=70)	5								
<b>Tedaviöncesi AFP (ng/ml)</b>	<400 (n=73)	5	1,66	0,99	2,79	0,05				
	≥400 (n=21)	2								
<b>Barcelona Stage</b>	Erken+İntermedia (n=63)	6	1,63	1,03	2,57	<b>0,03</b>				
	İleri (n=40)	3								
<b>Child</b>	A (n=70)	6	1,74	1,07	2,82	<b>0,02</b>				
	B (n=33)	2								
<b>Vasküler İnvazyon</b>	Yok(n=98)	4	1,07	0,55	2,08	0,8				
	Var (n=13)	7								
<b>Ekstrahepatik metastaz</b>	Yok (n=106)	5	2,3	,94	5,9	0,06				
	Var (n=5)	1								
<b>TedavisonrasıAFP (ng/ml)</b>	<400 (n=72)	5	2,32	1,35	4,0	<b>0,02</b>	2,5	1,45	4,45	<b>0,01</b>
	≥400 (n=21)	2								
<b>Tümör Sayısı</b>	Tek (n=63)	5	1,27	0,83	1,95	0,2				
	Multiple (n=48)	4								
<b>Tümör Boyutu (cm)</b>	≤ 5 (n=34)	6	1,47	0,92	2,33	0,1				
	> 5 (n=77)	4								
	≤ 7 (n=62)	5	1,25	0,82	1,91	0,2				
	> 7 (n=49)	4								

#### 4.2.Genel Sağ Kalıma Etkili Prognostik Faktörler

Tek değişkenli analizde; tedavi öncesi ve sonrası AFP düzeyi, Barcelona evrelemesi, Child sınıflaması, vasküler invazyon ve tümör boyutu (>7 cm) istatistiksel olarak sağ kalım üzerinde etkili olduğu bulundu (sırasıyla p= 0,02, p=0,02, p=0,00, p= 0,00, p=0,04 ve p=0,03). Çok değişkenli analizde ise Child sınıflaması, tedavi sonrası AFP düzeyi ve tümör boyutu (> 7cm) genel sağ kalıma etkili bağımsız prognostik faktör olarak bulundu (sırasıyla p=0,00, p=0,02 ve p=0,02). Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları **Tablo 16**'da verildi.

**Tablo 16: Genel sağ kalıma etkili prognostik faktörler: Univariate ve Multivariate analiz sonuçları**

Değişken	Kategori	GS (ay)	Univariate Analiz				Multivariate Analiz			
			HR	%95 CI		p	HR	%95 CI		p
				Alt	Üst			Alt	Üst	
Yaş	<65 (n=64)	11	0,88	0,59	1,3	0,5				
	≥65 (n=69)	10								
Cinsiyet	Kadın (n=30)	14	1,05	,626	1,791	0,8				
	Erkek (n=103)	11								
Diabet	Var (n=45)	9	0,73	0,46	1,15	0,1				
	Yok (n=88)	11								
Tedavi öncesi AFP (ng/ml)	<400 (n=88)	12	1,70	1,05	2,75	<b>0,02</b>				
	≥400 (n=27)	7								
Barcelona Stage	Erken (n=16)	25	2,16	1,03	4,51	<b>0,04</b>				
	İntermediate+İleri (n=106)	11								
Child	A (n=78)	14	2,21	1,44	3,41	<b>0,00</b>	2,48	1,48	4,15	<b>0,00</b>
	B (n=44)	6								
Vasküler İnvazyon	Yok(n=118)	11	1,84	1,016	3,35	<b>0,04</b>				
	Var (n=15)	10								
Ekstrahepatik metastaz	Yok (n=126)	11	1,61	,743	3,51	0,2				
	Var (n=7)	11								
Tedavi sonrası AFP (ng/ml)	<400 (n=85)	12	2,25	1,35	3,75	<b>0,02</b>	2,49	1,41	4,40	<b>0,02</b>
	≥400 (n=22)	6								
Tümör Sayısı	Tek (n=78)	12	1,33	0,89	2	0,15				
	Multiple (n=55)	11								
Tümör Boyutu (cm)	≤ 5 (n=40)	17	1,44	0,98	2,26	0,1				
	> 5 (n=93)	10								
	≤ 7 (n=74)	12	1,53	1,02	2,28	<b>0,03</b>	1,78	1,06	2,99	<b>0,02</b>
	> 7 (n=59)	9								



## 5-TARTIŞMA

Çalışmamızda, DEB-TAKE uygulanan Hepatosellüler karsinom tanılı hastalarda tedavi güvenilirliğini, etkinliğini ve prognostik faktörleri değerlendirdik. DEB-TAKE uygulanan hastalarda komplet yanıt oranı %17, parsiyel yanıt oranı %31 ve objektif yanıt oranı %48,1 bulundu. Medyan progresyonsuz ve genel sağ kalım sırasıyla 4 ve 11 ay bulundu. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde Child-Pugh sınıflaması ve tedavi sonrası AFP $\geq$  400ng/ml sağ kalıma etkili bağımsız prognostik faktörlerdi. DEB-TAKE tedavisi, HCC hastalarında iyi tolere edilmiş ve yönetilebilir, hafif -orta şiddette yan etkiler gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 65,46 idi. Hastaların 103'ü erkek ve 30'u kadındı. Literatürde erkek/kadın oranı 6/1 olarak bildirilmiştir<sup>84</sup>. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 3,5 olarak bulundu. En sık görülen etyolojik risk faktörü kronik Hepatit B (%58,1) ve ikinci en sıklıkta kriptojenik siroz vardı (%17). Bizde en sık sebep olan hepatit B Afrika ve Doğu Asya toplumuna göre benzerdi. Batı toplumunda en sık etyolojik faktör Hepatit C ve alkol tüketimidir<sup>17</sup>. Batı toplumundan aşı uygulamasının yaygın olması Kronik hepatit B enfeksiyon oranını azaltmıştır. Ülkemizde alkol tüketiminin az olması nedeni ile Batı toplumuna göre alkole bağlı HCC daha az sıklıkla görülmektedir.

Hastaların 122'inde siroz mevcuttu. 11 hastada ise siroz yoktu. Siroz olmayan hastaların %64'ünde kronik hepatit B enfeksiyonu vardı. Bu grubun %36'sında etyolojik risk faktörü bulunamadı.

Tüm grupta ortalama tümör çapı 74,48 mm'ydı. Sirotik hastalarda ortalama tümör çapı 71,47 mm, non sirotik hastalarda ortalama tümör çapı 106,9 mm bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001). Sirotik hastaların takip programında olması, nonsirotiklere göre HCC açısından daha erken tanı konulmasına neden olabilir. Bu durum ortalama tümör çapının

sirotik hastalarda daha küçük olmasını açıklayabilir. Prognoz ve tedavi yanıtı açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı.

TAKE tedavisi günümüzde unrezektabl HCC tedavisinde en sık kullanılan birincil tedavi yöntemidir. BCLC evrelemesine göre intermediate evrede birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir<sup>40</sup>. 2002 yılında yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmaya küratif tedavi için uygun olmayan Child A-B ve Okuda evre 1-2 HCC tanılı 112 hasta dahil edilmiş. Kemoembolizasyon (TAKE) grubunda genel sağ kalım 28,7 ay, Embolizasyon (TAE) grubunda genel sağ kalım 21,7 ay ve plasebo grubunda ise genel sağ kalım 17,9 aydı. Kemoembolizasyon grubunda bir yıllık ve iki yıllık sağ kalım sırasıyla %82 ve %63 bulunmuş. İstatiksel olarak kemoembolizasyon grubunda anlamlı fark saptanmış ( $p=0,009$ )<sup>85</sup>. Lammer ve arkadaşlarının yaptığı konvazyonel TAKE ile DEB-TAKE karşılaştırıldığı randomize kontrollü faz çalışmasında 212 sirotik unrezektabl HCC hastası değerlendirilmiş. Bu çalışmada DEB-TAKE grubunda komplet yanıt %27, objektif yanıt oranı %52 ve hastalık kontrol oranı %63 bulunmuştur. Konvazyonel TAKE'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır<sup>86</sup>.

Konvazyonel TAKE ve DEB-TAKE etkinliği tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Retrospektif bir veritabanı çalışmasında, Kloeckner ve arkadaşları, cTAKE (n = 174) ve DEB-TAKE (n=76) ile tedavi edilen HCC hastalarında sağkalımı (OS) karşılaştırmıştır. İki grup benzer klinik ve demografik özelliklere sahipti. DEB-TAKE hastaları, cTAKE'dekilere göre daha az sayıda tedavi seansı almış (2,9'a karşı 4;  $p = 0.01$ ). OS cTAKE grubunda 13,6 ay (%95 CI: 10,7–16,2) ve DEB-TAKE grubunda 12,3 ay (%95 CI: 10,3-19,6) idi. İstatiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Genel sağkalım, Child-Pugh sınıflamasına göre de istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. Bu çalışmanın yazarları, DEB-TAKE'nin, cTAKE ile karşılaştırıldığında daha ilgi çekici bir tedavi seçeneği olarak görülebileceği sonucuna varmışlardır, çünkü benzer sağkalım sonuçlarını elde etmek için daha az sayıda tedavi seansı gerektiğini belirtmişlerdir<sup>87</sup>. Liu ve ark. yapmış olduğu cTAKE veya DEB-TAKE tedavisi uygulanmış 273 hasta içeren retrospektif bir çalışmada 5 yıllık takip sonuçlarına bakılmıştır. Genel popülasyon için

sağkalım süresi, DEB-TAKE ve cTAKE gruplarında ortalama 37 ay bulunmuş, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış. 5 yıllık takip süresi boyunca, cTAKE ile tedavi edilen hastalarda DEB-TAKE ile tedavi edilenlere göre ölüm oranları daha fazladır. ( sırasıyla %76,1 ve % 66,7, p= 0,045). Ayrıca progresyonsuz sağ kalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüş. Medyan progresyonsuz sağ kalım, cTAKE için 11 ay ve DEB-TAKE için 16 ay idi (p = 0,019). Progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkili prognostik faktörler olarak BCLC evresi, >5 lezyon olması, en büyük tümör çapı >7 cm olması değerlendirilmiş. Her iki grupta da progresyonsuz ve genel sağ kalımı etkili bağımsız bir prognostik faktör istatistiksel olarak bulunmamış<sup>88</sup>.

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada DEB-TAKE uygulanmış 99 hasta değerlendirilmiş. Hastalık yanıt oranı %75,8, komplet yanıt %16,2 ve parsiyel yanıt oranı %59,6 olarak bulunmuş. Bu hastaların 10'u (%10,1) stabil ve 14'ü (%14,1) progrese hastalık olarak değerlendirilmiş. Tek değişkenli analizde nodül sayısı> 3, BCLC evresi ve daha önce cTAKE yapılması anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuş. Fakat çok değişkenli analizde hiçbir hastalık yanıt oranı açısından bağımsız prognostik faktör bulunmamış. Bu çalışmada en sık görülen yan etki karın ağrısı, ateş ve ALT yüksekliği idi. ALT yüksekliği %67, karın ağrısı %95 ve ateş %76 hastada görülmüş<sup>89</sup>.

Rafman FA ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %17'sinde komplet yanıt, %22'sinde parsiyel yanıt elde edilmiş ve objektif yanıt oranı %39 bildirilmiş<sup>90</sup>. Kore'de yapılan diğer bir retrospektif çalışmada komplet yanıt oranı %32,1, parsiyel yanıt %28,3 olup, objektif yanıt oranı %60,4 olarak saptanmış<sup>91</sup>.

Bizim çalışmamızda hastalık kontrol oranı %70 ve objektif yanıt oranı %49 bulundu. Hastaların 20'sinde (%17) komplet yanıt, 36'sında (%32) parsiyel yanıt, 24'ünde (%21) stabil hastalık ve 35'inde (%30) progrese hastalık saptandı. Medyan progresyonsuz ve genel sağ kalım sırasıyla 4 ve 11 ay bulundu. Barcelona evrelemesine göre bakıldığında erken evrede medyan

progresyonsuz ve genel sağ kalım sırasıyla 11 ay ve 25 ay hesaplandı. Avusturalya’da yapılan 253 hastalık bir çalışmada BCLC 0 ve A hastalarda TAKE ve küreatif tedaviler karşılaştırılmış. 105 hastaya TAKE uygulanmış. TAKE grubunda komplet yanıt %47, 1 yıllık genel sağ kalım oranı %91,7 bildirilmiş ve küreatif tedaviler ile karşılaştırıldığında genel ve rekürrensiz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş<sup>92</sup>. Çalışmamızda erken evrede 1 yıllık genel sağ kalım %67 bulundu. Bu çalışmadan farklı olarak çok erken hasta grubumuz yoktu. Diğer bir çalışmada ise TAKE uygulanan BCLC A hastaları değerlendirilmiş. 1 yıllık genel sağ kalım oranı çalışmamıza benzer şekilde %57 bildirilmiş<sup>93</sup>. Literatürdeki her iki çalışmada da erken evre hastalarda TAKE’nin başarısı küreatif tedavilere göre genel ve rekürrensiz sağ kalım açısından düşük bulunmuştur. Sonuç olarak erken evredeki hastalara ön planda küreatif tedavilerin uygulanması önerilmelidir. İntermediate evrede ise medyan progresyonsuz ve genel sağ kalım sırasıyla 5 ay ve 12 ay bulundu. Child evresine göre Child A hastalarda medyan progresyonsuz ve genel sağ kalım sırasıyla 6 ay ve 14 ay hesaplandı. Yanıt oranı açısından değerlendirildiğinde literatürle benzer bulgular saptandı. Literatürde en uzun sağ kalım BCLC intermediate evrede tedavi edilen hastalarda 37 ay bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak genel sağ kalım tanı anından itibaren hesaplanmıştır.

İleri evre hastalarda TAKE sonuçlarımız intermediate evredeki hastalara benzer bulunmuştur. İleri evre hastalarda Sorafenib ile TAKE tedavilerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada TAKE grubunda medyan genel sağ kalım 9,2 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı %42 saptanmış. İstatistiksel olarak sorafenib ile anlamlı fark bulunmamıştır<sup>94</sup>. Çalışmamızda ileri evre hastalarda medyan genel sağkalım uzun bulursa da, 1 yıllık sağ kalım oranımız benzerdir. Bu nedenle kontendikasyon yok ise bu hasta grubunda da TAKE tedavi alternatifi olarak düşünülebileceği gündeme gelebilir.

Çalışmamızda en sık görülen yan etki karaciğer enzim (ALT) yüksekliği ve ikinci en sık yan etki karın ağrısıydı. Tedavi sonrası hastanede kalış süresi ortalama 1 gündü. Sadece 1 hastada tedavi sonrası karaciğer absesi gelişti. TAKE tedavisi genellikle hastalar tarafından kolay tolere edildi ve yönetilebilir

yan etkileri görüldü. TAKE sonrası %60-%80 hastada postembolizasyon sendromu olarak adlandırılan çeşitli derece karın ağrısı ,ateş ,halsizlik, geçici ASL,ALT ve total bilirubin yüksekliğini içeren yan etkiler görülebilmektedir. Daha nadir olarak karaciğer absesi (%1) ve akut biliyer problemler (%0.2-%2) bildirilmiştir.Bunun dışında tedavisi sonrası akut karaciğer yetmezliği ortalama %7,5 (0-49) oranında bildirilmiştir<sup>95</sup>.Yan etki gelişmesinde en önemli predispozan faktör tedavi öncesi karaciğer yetmezliğinin düzeyidir. Bir çalışmada TAKE sonrası %29 hasta hepatik dekompanzasyon gelişmiş, fakat sadece %3 hastada geri dönüşümsüz olmuştur. Bu hastalarda tedavi öncesi total bilirubin yüksekliği ve ileri evre siroz mevcuttu. Sonuç olarak TAKE tedavisi sonrası akut hepatik yetmezlik büyük çoğunlukla geri dönüşümlü olup, total bilirubin>4mg, serum albümin 2g/dl ve meld skoru >20 olan hastalarda görülme riski artmaktadır<sup>96-97</sup>. Çalışmamızda karın ağrısı (%62) en sık görülen klinik yan etkidir. Geçici serum transaminaz (ALT) yüksekliği %26 hastada görüldü. Yan etki profilimiz literatürle benzer olsa da retrospektif çalışma olması nedeniyle dekompanzasyona ait veriler kısıtlıdır.

Yaş, cinsiyet, diyabet tanısı olması, tedavi öncesi ve sonrası AFP düzeyi, Barcelona evrelemesi, Child sınıflaması, vasküler invazyon ve ekstrahepatik metastaz varlığı genel sağ kalıma etkili prognostik faktörler olarak tek ve çok değişkenli analizde araştırıldı. Tek değişkenli analizde tedavi öncesi ve sonrası AFP düzeyi, vasküler invazyon, Barcelona evresi ve Child sınıflaması genel sağ kalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulundu. Fakat çok değişkenli analizde sadece Child Pugh sınıflaması ve tedavi sonrası AFP >400ng/ml olması bağımsız prognostik faktör saptandı (sırasıyla HR:2,48, %95 CI:1,48-4,15, p=0,00, HR: 2,493 %95 CI: 1,41-4,40, p=0,02). Literatürde prognostik faktör olarak BCLC evresi, tümör çapı >3cm, >5cm ve >7 cm, vasküler invazyon ve daha önce TAKE yapılması değerlendirilmiş. Hem genel sağkalıma hem de progresyonsuz sağkalıma etkili bağımsız prognostik faktör bildirilmemiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak tedavi sonrası AFP düzeyi ve Child sınıflaması genel sağ kalıma etkili bağımsız prognostik faktör bulunmuştur<sup>87-88</sup>.

Chia-Yang Hsu ve ark. 2002-2012 yılları arasında takip edilen 2579 HCC hastasının dahil olduğu prospektif çalışmada hepatosellüler karsinomlu hastalarda prognostik tahmin için AFP için kestirim değeri araştırılmış. Özellikle dört AFP kestirim değeri; 20, 200, 400 ve 1000 ng / mL değerlendirilmiş. Demografik ve klinik özellikleri birbirine benzer dört gruptan AFP <20 ng/mL olan hastalar ile AFP  $\geq$  20 ng/mL olan hastalar arasında uzun süreli sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuş (p=0,0001). AFP <400 ng/mL olan hastalar ile AFP  $\geq$  400 ng / mL olan hastalar arasında da istatistiksel olarak sağ kalım açısından fark saptanmış (p = 0.0186). 200 ve 1000 ng / mL AFP düzeylerinde ise hastalar arasında istatistiksel olarak sağkalım açısından fark bulunmamış (p>0,05). AFP  $\geq$  20 ng / mL ve AFP  $\geq$  400 ng / mL'nin Hazard oranları sırasıyla 1.545 ve 1.471 (% 95CI: 1.3–1.838 ve 1.178–1.837) idi. AFP >20 ng/ml olan hastalarda kötü performans durumu ,daha ileri evre siroz ve fazla tümör yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p< 0,001).AFP düzeyi daha yüksek olan hastalarda ayrıca artmış hepatit B ve vasküler invazyon sıklığı ve asit varlığı saptanmış (hepsi p <0.05)<sup>98-99</sup>. TAKE uygulanan BCLC intermediate evre ve AFP değeri > 20ng/ml olan 590 hastanın dahil edildiği bir çalışmada AFP'nin prognostik önemi değerlendirilmiş. Tedavi sonrası AFP yanıtı olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak genel sağ kalım farkı saptanmış (medyan OS: 20 vs 12 ay). Ayrıca multivariate analizinde bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmiş (p=0.001)<sup>100</sup>. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası için AFP 400ng/ml kestirim değerini inceledik. Tedavi öncesi AFP düzeyi 400 ng/ml olan altında veya üstünde olan hastalarda hem genel sağ kalım hem de progresyonsuz sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrası AFP düzeyi  $\geq$  400ng/ml olan hastalarda, AFP'si düşük olanlara göre istatistiksel olarak hem genel hem de progresyonsuz sağ kalımda fark vardı.

Bu çalışmada kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır. Birincisi hasta sayımız az olabilir, tek merkezde ve retrospektif olarak yapılmıştır. İkincisi tedavi yanıtını değerlendirmede %17 hastanın yanıtının değerlendirilmemiş olması, tüm sonuçlara ulaşamamış olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Tedavi sonrası dekompanzasyona ait net bilginin olmaması da diğer bir kısıtlayıcı faktördür.

Fakat çalışmamız prospektif çalışmalardan farklı olarak gerçek yaşam verilerini yansıtabildiği için literatüre katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

## **6-SONUÇ**

Hepatoselüler karsinom karaciğerin en sık görülen malign tümörüdür. Doğal seyri nedeni ile kötü prognoza sahiptir. Transplantasyon, cerrahi rezeksiyon ve radyofrekans ablasyon, erken evrede küretatif tedavi olmasına rağmen hastaların çoğu ileri evrede tanı aldığı için bu tedaviler uygulanamamaktadır. DEB-TAKE unrezektabl ve küretatif tedavilerin uygun olmadığı hastalarda önerilmektedir. DEB-TAKE etkili ve kolay tolere edilebilen bir tedavi yöntemidir. Child pugh sınıflaması ve tedavi sonrası AFP düzeyi genel sağ kalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir. Bu konuda prospektif, daha fazla sayıda hasta ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7- KAYNAKLAR

1. Everhart JE ,Ruhl CE (2009).Burden of digestive diseases in United States part 2 :lower gastrointestinal disease .Gastroenterology 136 (3):741-754
2. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators.No authors listed. Hepatology. 1998 Sep;28(3):751-5.
3. 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.
4. Bruix J.,Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma ,Hepatology ,42 (5):1208-1236
5. Lo CM,Ngan H,Tso WK et all (2002) Randomized controlled trial of Trasarteriyal Lipidol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma ,Hepatology ,35 (5) :1164-1171
6. Llovet JM,Bruix J (2003).Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma:Chemoembolisation improves survival.Hepatology 37(2) :429-442
7. 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.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancer Version 1.2018-February 14,2018
9. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma-United States 2001–2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59(17):517–520
10. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893–2971
11. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2012;142:1264–1273, e1.
12. Fact Sheets by Population-Globocan-IARC n.d. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (accessed December 18, 2017)
13. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol 2008;14:4300-4308
14. Tözün N. Türkiye’de viral hepatitler ve hepatoselüler kanser. IV. Hepatoloji Okulu Konuşma Özetleri Kitabı 24-27 Mayıs 2012, Bodrum
15. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. JAMA Oncol 2017;3:1683–1691.
16. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006;43:1303–1310
17. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:938–945.
18. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2002;347:168–174.



19. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73.
20. Yu M-W, Yeh S-H, Chen P-J, Liaw Y-F, Lin C-L, Liu C-J, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265–272
21. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142–1154.
22. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98–105
23. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Fedirko V, Trepo E, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol* 2013;24:2449–2455.
24. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015;350:g7607.
25. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–1638
26. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64: 1577–1586.
27. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402
28. Tamara Severi, Hannah van Malenstein, Chris Verslype, Jos F van Pelt, Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica* (2010) 31: 1409–1420; doi: 10.1038/aps.2010.142; published online 18 Oct 2010
29. [http://nature.com/aps/journal/v31/n11/fig\\_tab/aps2010142f1.html#figure-title](http://nature.com/aps/journal/v31/n11/fig_tab/aps2010142f1.html#figure-title)
30. Tarocchi M1, Polvani S1, Marroncini G1, Galli A1. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 7;20(33):11630-40. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11630.
31. Neuveut C1, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(4):594-604. doi: 10.1016/j.jhep.2009.10.033. Epub 2010 Jan 7.
32. The Md Anderson Manual of Medical Oncology ,Second Edition .Hagop M.Kantarjian, MD,Robert A. Wolff ISBN :978-0-07-170106-8 :508.
33. El-Bahrawy M, Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1317
34. Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol*. 2010;102(3):249.
35. Wu JT, Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci*. 1990;20(2):98.

36. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, Wei TC Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 1984;86(6):1404.
37. Gupta S, Bent S, Kohlwes J Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(1):46.
38. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1342.
39. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Practice Guideline Hepatology, Vol. 67, No. 1, 2018
40. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236
41. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases Management of hepatocellular carcinoma *Hepatology*. 2005;42(5):1208.
42. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14:15.
43. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908.
44. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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;35:421–430
45. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, 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
46. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638–644
47. Khalili KT, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54:723–728.
48. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging* 2011;36:264–272.
49. Ros PR, Taylor HM. Malignant tumors of the liver. In: Gore RM, Levine MS, ed. *Textbook of gastrointestinal radiology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B Saunders, 2000; 1523-1568.
50. Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 75-80
51. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol* 2016;41:71–90.

52. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 2015;162:697.
53. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015; 275:97–109
54. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N’Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int* 2017;37: 1515–1525
55. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751.
56. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF. Simplified staging for hepatocellular carcinoma *J Clin Oncol* 2002 ;20:1527-1536.
57. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 654-62
58. Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, Kondo Y, Wada K. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients. *Gastroenterology* 1989; 97: 140-6.
59. Mazzaferro W, Regalia E, Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in cirrosis. *N.Eng Journal of Medicine* 1996;334:693-699
60. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Zorzi D, Ikai I, Curley SA, Nagorney DM, Belghiti J, Ng IO, Yamaoka Y, Lauwers GY, Vauthey JN; International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2005 May;140(5):450-7; discussion 457-8.
61. Poon RT, Ng IO, Fan ST, et al, Clinicopathologic features of long term survivors and disease free survival after resection of hepatocellular carcinoma: A study of a prospective cohort *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:3037-3044.
62. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969-977
63. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM et al: Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver. *Tumours (author’s transl). Ann Radiol (Paris)* 1974;17:593-603
64. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer: *Cancer* 1983;52:2193-2200
65. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H et al: Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989;170:783-786
66. Ensminger WD. Gyves JW. Clinical Pharmacology of hepatic arterial Chemotherapy. *Semin Oncol* 1983;10:176-182
67. Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1108-1114.
68. Hirakawa M, Iida M, Aoyagi K, Matsui T, et al. Gastrointestinal lesions after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 837-840

69. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, Roche A. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg.* 1992; 163(4): 387-94
70. Gerson LB, Pont A, Cummins RT. Clostridial bacteremia and death following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 1994; 5: 167 -170
71. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, Mulcahy MF, Baker T, Abecassis M, Miller FH, Yaghamai V, Sato K, Desai K, Thornburg B, Benson AB, Rademaker A, Ganger D, Kulik L, Lewandowski RJ. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1155. Epub 2016 Aug 27.
72. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TAKE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC).
73. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Yu D, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev.* 2006 Dec;32(8):594-606. Epub 2006 Oct 11.
74. Bruix J, Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *AASLD Practice Guideline.* Available online at [http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCC\\_Update2010.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCC_Update2010.pdf) (Accessed on September 21, 2010).
75. Huang M, Liu G. The study of innate drug resistance of human hepatocellular carcinoma Bel7402 cell line. *Cancer Lett.* 1999 Jan 8;135(1):97-105.
76. Kato A, Miyazaki M, Ambiru S, Yoshitomi H, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Yokosuka O, Nakajima N. Multidrug resistance gene (MDR-1) expression as a useful prognostic factor in patients with human hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Surg Oncol.* 2001 Oct;78(2):110-5.
77. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut.* 1998 Mar;42(3):442-7.
78. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
79. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6.
80. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* n.d.; 2018.

81. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry A, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib (C) vs. placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 2018;36
82. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010 Feb;30(1):52-60. doi: 10.1055/s-0030-1247132. Epub 2010 Feb 19.
83. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) Publish Date: Nov 27, 2017 U.S. Department of Health And Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute
84. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:S72–S78
85. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359: 1734–1739. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
86. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010 Feb;33(1):41-52. doi: 10.1007/s00270-009-9711-7. Epub 2009 Nov 12. PMID:19908093
87. Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2015; 15:465
88. Liu YS, Lin CY, Chuang MT, Lin CY, Tsai YS, Wang CK, Ou MC. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2018 Aug 3;18(1):124. doi: 10.1186/s12876-018-0848-1.
89. Zhou GH, Han J, Sun JH, Zhang YL, Zhou TY, Nie CH, Zhu TY, Chen SQ, Wang BQ, Yu ZN, Wang HL, Chen LM, Wang WL, Zheng SS Efficacy and safety profile of drug-eluting beads transarterial chemoembolization by CalliSpheres® beads in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *BMC Cancer.* 2018 Jun 8;18(1):644. doi: 10.1186/s12885-018-4566-4. PMID: 29914435
90. Rahman FA, Naidu J, Ngiu CS, Yaakob Y, Mohamed Z, Othman H, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting beads Transarterial chemoembolization for Unresectable hepatocellular carcinoma: a tertiary medical Centre experience in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17: 4037–4041.
91. Yi-Sheng Liu, Ming-Ching Ou, Yi-Shan Tsai, et al. Transarterial Chemoembolization Using Gelatin Sponges or Microspheres Plus Lipiodol-Doxorubicin versus Doxorubicin-Loaded Beads for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma *Korean J Radiol* 2015;16(1):125-132
92. Roberts SK, Gazzola A1, Lubel J, et al. Treatment choice for early-stage hepatocellular carcinoma in real-world practice: impact of treatment stage migration to transarterial chemoembolization and treatment response on survival. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Nov 5:1-8
93. Zhe Guo, Jian-Hong Zhong, et al. Comparison of Survival of Patients with BCLC Stage A Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection or Transarterial

Chemoembolization: A Propensity Score-Based Analysis *Ann Surg Oncol* (2014) 21: 3069.

94. Pinter M1, Hucce F, Graziadei I, Vogel W, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology*. 2012 May;263(2):590-9. doi: 10.1148/radiol.12111550. Epub 2012 Mar 21.
95. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AKSO. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(1):6.
96. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *AU Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. SO Cancer*. 2002;94(6):1747
97. AU Garwood ER, Fidelman N, Hoch SE, Kerlan RK Jr, Yao FY Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transpl*. 2013 Feb;19(2):164-73. Epub 2012 Dec 12.
98. Hsu CY, Liu PH, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Lin HC, Chiou YY, Lee FY, Huo TI. Using serum  $\alpha$ -fetoprotein for prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma: what is the most optimal cutoff? *PLoS One*. 2015 Mar 4;10(3):e0118825. doi: 10.1371/journal.pone.0118825. eCollection 2015.
99. Ma WJ, Wang HY, Teng LS. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Oncol*. 2013 Aug 27;11:212. doi: 10.1186/1477-7819-11-212
100. Liu G, OUYANGQ, Xia F et al, Alpha-fetoprotein response following transarterial chemoembolization indicates survival for intermediate stage hepatocellular carcinoma. *HPB(Oxford)*. 2018

## **8.EKLER**

### **8.1.Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.06.2018 tarihli 09.2018.412 protokol kodu ile onaylanmıştır.

### **8.2.Beyan**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasında yararlandığım çalışmaların tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Aydan MÜTİŞ ALAN