



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

**HEPATOSELÜLER KARSİNOMDA DOKSORUBİSİN  
YÜKLÜ MİKROSFERLER İLE TRANSARTERİYEL  
KEMOEMBOLİZASYON**

**Dr. Fatih YİĞİT**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. H. Erol AKSUNGUR**

**ADANA-2010**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük yardım ve desteklerini gördüğüm tez danışmanım, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. H. Erol AKSUNGUR'a, .Ü.T.F Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Medih ÇELİKTAŐ'a, yine yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım Sayın Doç. Dr. Kairgueldy AİKİMBAEV ve Sayın Doç. Dr. Erol AKGÜL'e, eğitime katkıda bulunan diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

**Dr. Fatih YİĞİT**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER .....	V
ABSTRACT and KEYWORDS .....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Karaciğer Anatomisi .....	3
2.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi .....	4
2.1.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi .....	5
2.1.2.1. Çölyak Trunkus.....	5
2.1.2.2. Hepatik Arter .....	5
2.1.2.3. Portal Ven .....	6
2.1.2.4. Hepatik Venler .....	7
2.1.3. Lenfatik Drenaj .....	7
2.1.4. Karaciğerin Nöral İnervasyonu.....	7
2.2. Hepatoselüler Karsinom .....	8
2.2.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri .....	9
2.1.1.1. Direk Batın Grafisi.....	9
2.1.1.2. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi .....	10
2.1.1.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	11
2.1.1.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	12
2.1.1.5. Hepatik Arteryografi.....	13
2.1.1.6. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi .....	14
2.2.2. Evreleme Sistemleri.....	14
2.2.3. Hepatoselüler Karsinomda Tedavi.....	17
2.2.3.1. Cerrahi Tedavi .....	17
2.2.3.2. Sistemik Tedavi .....	18
2.2.3.3. Radyolojik Tedavi Yöntemleri .....	20
2.2.3.3.1. Perkütan / Transkütan Yöntemler .....	20
2.2.3.3.1.(a). Perkütan Etanol Enjeksiyonu .....	20
2.2.3.3.1.(b). Radyofrekans Ablasyon .....	20
2.2.3.3.2. Transkateter Tedavi Yöntemleri .....	22
2.2.3.3.2.(a). Transarteriyel Kemoterapi.....	22
2.2.3.3.2.(b). Transarteriyel Radyoembolizasyon.....	23
2.2.3.3.2.(c). Transarteriyel Embolizasyon.....	23
2.2.3.3.2.(d). Transarteriyel Kemoembolizasyon .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇ .....	56
KAYNAKLAR .....	57
ÖZGEÇMİŞ .....	64

## TABLO LİSTESİ

**Tablo No:**

**Sayfa No:**

Tablo 1. Okuda Sınıflaması.....	15
Tablo 2. CLIP Sınıflaması.....	15
Tablo 3. Child- Pugh Sınıflaması.....	15
Tablo 4. Hastaların Özelliklerine Göre Gruplandırılması .....	32
Tablo 5. Yaşam Analizi .....	33
Tablo 6. Çalışmamız ile Literatürün Sağkalım Oranlarının Karşılaştırılması .....	52
Tablo 7. Literatür ve Çalışmamızın Tedaviye Cevap Yönünden Karşılaştırılması .....	53

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisi.....	4
Şekil 2. BCLC Evreleme Sistemi .....	16
Şekil 3. Genel sağkalım oranları.....	31
Şekil 4. Cinsiyete göre sağkalım süreleri .....	34
Şekil 5. Etiyolojik etkene göre sağkalım süreleri .....	35
Şekil 6. Child-Pugh sınıflamasına göre sağkalım süreleri .....	35
Şekil 7. Okuda Evreleme Sistemine göre sağkalım süreleri .....	36
Şekil 8. BCLC Evreleme Sistemine göre sağkalım süreleri.....	37
Şekil 9. Kitle boyutuna göre sağkalım süreleri.....	37
Şekil 10. Serum AFP değerlerine göre sağkalım süreleri .....	38
Şekil 11. Uygulanan seans sayısına göre sağkalım süreleri .....	39
Şekil 12. Vasküler invazyon durumuna göre sağkalım süreleri .....	39
Şekil 13. Uygulanan ek tedavilere göre sağkalım süreleri .....	40
Şekil 14. Tümör boyutu-Tedaviye cevap ilişkisi 1. Tam cevap 2. Parsiyel cevap 3. Stabil 4. Progresyon.....	41
Şekil 15. 65 yaşında erkek, BCLC Evre B grubu. A. T1 ağırlıklı kontrastlı MR tetkikinde venöz fazda washout ve kapsül kontrastlanması gösteren kitle B. Hepatik arteriyografide hipervasküler kitle C. DC Bead TAKE sonrası total devaskülarizasyon D. Kontrol MR'da lezyon ön kesiminde periferik kontrast tutan odağı olan nekroze lezyon, kısmi cevap.....	42
Şekil 16. 62 yaşında erkek, BCLC Evre B grubu hasta A. T1 ağırlıklı kontrastlı MR tetkikinde, heterojen kontrastlanma gösteren, düzensiz sınırlı segment 7 yerleşimli kitle B. Hepatik arteriyografide hipervasküler kitle C. DC Bead TAKE sonrası total devaskülarizasyon D. Kontrol MR tetkikinde lezyonda kısmi nekroz .....	43
Şekil 17. 51 yaş erkek hasta, sağ lobda 5 cm'lik vasküler kitle mevcut A. İşlem öncesi T1 ağırlıklı kontrastlı MR B, C. Embolizasyon öncesi ve sonrası anjiyografik görüntüler D. Embolizasyon sonrası kısmi nekroz .....	44
Şekil 18. 65 yaş, erkek, BCLC Evre B, segment 7-8 düzeyinde hipervasküler kitlesi olan hasta, embolizasyon sonrası total nekroz A. İşlem öncesi BT B. İşlem sonrası BT C. Lezyonun embolizasyon öncesi anjiyografik görüntüsü D. Embolizasyon sonrası total devaskülarizasyon .....	45
Şekil 19. 42 Yaşında erkek, segment 6-7 yerleşimli 12 cm'lik kitle A, B. Embolizasyon öncesi kontrastlı T1 Ağırlıklı MR görüntüleri C, D. Embolizasyon öncesi ve sonrası anjiyografi görüntüleri E, F. İşlemden sonra kontrol koronal ve aksiyel kontrastlı MR tetkiklerinde kısmi nekroz izleniyor. ....	46
Şekil 20. 65 Yaşında erkek, sol lobda 7 cm'lik kitlesi olan BCLC Evre B hasta A, B.MR'da sol lobda hipervasküler kitle izleniyor C. Selektif anjiyografide belirgin kitle kontrastlanması izlenmiyor. D. Süperselektif anjiyografide sol lobda hipervasküler kitle belirgin şekilde izlenebiliyor. E, F. Embolizasyon sonrasında total devaskülarizasyon.....	47

## ÖZET

### **Hepatoselüler Karsinomda Doksorubisin Yüklü Mikrosferler ile Transarteriyel Kemoembolizasyon**

**Amaç:** HSK'lı uygun hasta gruplarında, Doksorubisin yüklü mikrosferler ile TAKE tedavisinin etkinliğini değerlendirmek ve diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, daha önce HSK tanısı almış, Şubat 2007-Nisan 2010 tarihleri arasında DC Bead ile kemoembolizasyon tedavisi uygulanan 39'u erkek, 6'sı kadın, toplam 45 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 59,7 (min: 14, max: 77) idi. Hastaların, işlem öncesi standart prosüdürlere sonra abdominal aortografileri, selektif çölyak ve SMA anjiyografileri yapılarak selektif veya süperselektif olarak DC Bead ile embolizasyon işlemleri yapıldı. Hasta takipleri ve tedavi etkinliği RECIST kriterlerine uygun olarak yapıldı ve değerlendirildi.

**Bulgular:** Kümülatif sağkalım oranları 3 ay, 6 ay, 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıl için sırasıyla % 97,4, % 94,7, % 74,5, % 61,8 ve % 39,7 olarak saptandı. Tümör boyutuna, Child-Pugh sınıflamasına, etiyolojik etkene, Okuda ve Barcelona Evreleme Sistemlerine göre yapılan gruplandırmada, gruplar arasında sağkalım sürelerinde anlamlı farklılıklar saptandı. Hastalardan en uzun yaşayan 40. ayda takipte olup, en kısa yaşam süresi 1 aydı. İşlem başarısı % 100 olarak gerçekleşti. Hiçbir hastada hayatı tehdit eden komplikasyon gelişmedi.

**Sonuç:** Uygun hastalarda, DC Bead TAKE tedavisi, yaşam süresine ve kalitesine olumlu katkıları olan, yan etkisi oldukça az, hastalar tarafından kolay tolere edilebilen etkili bir tedavi yöntemi olup, geleneksel TAKE'ye üstündür.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatoselüler Karsinom, DC Bead, Transarteriyel Kemoembolizasyon

## ABSTRACT

### **Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin-Eluting Beads**

**Purpose:** The purpose of this study is to evaluate the efficiency of transarterial (TACE) with doxorubicin delivery embolotherapy microspheres and compare with the other treatment methods at suitable patient groups with HCC.

**Materials and Methods:** From february 2007 to april 2010, 45 patients (36 men, 9 women) with HCC who were treated by DC Bead chemoembolization were included to this study. The mean age of the patients were 59,7 (min:14 max:77). The abdominal aortagraphy, selective celiac and SMA angiographies were performed and and DC Bead embolization was done as selective and superselective after the standard procedures before the treatment. Patient follow-up and treatment efficacy was performed and evaluated to RECIST criteria.

**Results:** The cumulative survival rates are established for 3 months, 6 months, 1 year and 3 years as 97.4%, 94.7%, 74.5%, 61.% and 39.7% respectively. The patients were grouped according to tumor size, etiologic factor, Child classification, Okuda and Barcelona Stagings and significant differences were determined between the groups. The longest living patient is on 40th month and still at follow up. The shortest survival time was 1 month. The procedural success was 100%. None of the patients developed life-threatening complications.

**Conclusion:** DC Bead TACE is a kind of treatment which is easily tolerable by patients, has positive effects to survival time and life expectancy and has very few side effects. With these features DC Bead TACE is superior to the traditional TACE

**Keywords:** HCC, Transarterial Chemoembolization, DC Bead

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AFP</b>	: Alfa-feto protein
<b>ALP</b>	: Alkaleen fosfotaz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat tranaminaz
<b>BCLCSS</b>	: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CLIP</b>	: Cancer of the Liver Italian Program
<b>DCP</b>	: Des gamma karboksi protrombin
<b>DSA</b>	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
<b>HA</b>	: Hepatik Arteryografi
<b>HSK</b>	: Hepatoselüler Karsinom
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>KKH</b>	: Kronik Karaciğer Hastalığı
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LITT</b>	: Lazerle İndüklenen Termoterapi
<b>MKT</b>	: Mikrodalga Koagülasyon Terapi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PEE</b>	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
<b>PS</b>	: Performance Status
<b>PTZ</b>	: Protrombin Zamanı
<b>PV</b>	: Portal Ven
<b>PVA</b>	: Polivinil Alkol
<b>RDUS</b>	: Renkli Doppler Ultrasonografi
<b>RECIST</b>	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>RFA</b>	: Radyofrekans Ablasyon
<b>SMA</b>	: Süperior Mezenterik Arter
<b>TAE</b>	: Transarteriyel Embolizasyon
<b>TAK</b>	: Tranarteriyel Kemoterapi
<b>TAKE</b>	: Tranarteriyel Kemoembolizasyon
<b>TARE</b>	: Tranarteriyel Radyoembolizasyon
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vena Kava İnfierior



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

HSK, yaklaşık % 80 oranında KKH zemininde ortaya çıkan ve KC'in en sık görülen primer malign tümörüdür. Son KKH'deki artışa paralel olarak görülme sıklığı artmaktadır.<sup>1</sup> HSK dünyada 5. sıklıkta görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada yer almaktadır.<sup>2</sup> HSK insidansı 65 yaş ve üstünde 1963 yılında 100.000 kişide 14 iken, 1999 yılında bu sayı 100.000 de 18,1 kişiye yükselmiştir.<sup>3</sup> Gelişmekte olan ülkelerdeki insidansı, gelişmiş ülkelerin iki katından daha yüksektir. HSK insidansı Hepatit B ve C'nin yüksek prevalansı nedeni ile Asya ve Afrika'da daha yüksektir.<sup>4</sup>

HSK'nın erken tanısı, prognozda en önemli faktördür. En iyi küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak tanı konulduğunda hastaların ancak % 10-30'u küratif rezeksiyon veya transplantasyon için uygun olabilmektedir. Tümörün multisentrik olması, ekstrahepatik metastazlar, erken vasküler invazyon, eşlik eden ileri evre KKH'ye bağlı komorbiditeler nedeniyle, küratif cerrahi tedavi için uygun hasta grubu düşük bir orana inmektedir. Transplantasyon için yeterli donör bulunamaması da bu tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır.<sup>5-7</sup> Hepatektomi yapılan HSK'lı hastalarda 5 yıllık yaşam süresi % 50'nin üzerinde iken, 5 yıllık nüks oranı ise % 70'dir. Tedavi uygulanmayan HSK'lı hastalarda ortalama yaşam süresi 3 ay ve 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık % 2'dir.<sup>8,9</sup> Sistemik tedavi yöntemleri; hormonal tedavi, kemoterapi, biyolojik ve biyokimyasal tedavi, moleküler hedefli tedaviler başlıkları altında değerlendirilebilir. Biyolojik ajan, kemoterapi ve hormon tedavisinin etkili olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Moleküler hedefli tedavilerde amaç anjiogenez inhibisyonu olup, bir multikinaz inhibitörü olan sorafenib ile ilgili yapılan çalışmalar umut vericidir.<sup>10</sup>

Cerrahi uygulanamayan hastalarda uygulanabilecek etkin tedavi yöntemleri radyolojik yöntemler olup, perkütan/transkütan ve transkateter yöntemler başlıkları altında inceleyebiliriz. Perkütan/transkütan tedavileri, etanol ve asetik asit enjeksiyonu, RFA, LİTT, MKT, kriyoablasyon, yüksek yoğunlukta odaklanmış US, transkateter tedavileri ise başlıca TAK, TARE, TAE ve arteriyel kemoembolizasyon TAKE alt başlıkları altında incelemek mümkündür.<sup>11</sup>

TAKE'nin HSK tedavisinde kullanımı ilk defa 1974 yılında bildirilmiş olmasına rağmen, gerçek anlamda HSK tedavisinde yerini alması 1980'lerin başlarında Lipiodol'un (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium), ilaç taşıyıcı

özelliğinin ve embolizan etkisinin tarif edilmesinden sonra başlamıştır.<sup>12,13</sup> Lipiodol'un kemoterapötik ajanlara etkili biçimde bağlandığı, taşıyıcı ve depolayıcı etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Yeni geliştirilen ilaç yüklenebilir partikül olarak adlandırılan embolizanlar, (DC Bead, Biocompatibles, UK ve Hepasphere, Biosphere Medical, USA), yüklenen kemoterapötik maddeyi belirli bir süre kendi içinde tutabilmekte, tümör dokusuna gönderildiğinde haftalar içerisinde yavaş bir şekilde salıvermektedir. Bu sayede daha düşük sistemik toksisite, tümör dokusunda daha yüksek konsantrasyon ve daha etkili tümör kontrolü sağlanması hedeflenmektedir.<sup>14</sup>

TAKE tedavisi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji ünitesinde 1992 yılından beri uygulanmaktadır. DC Bead ile TAKE tedavisi ise 2007 yılında uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmamızda amaç, bu tedavi yönteminin etkinliğini araştırmak, hasta yaşam süresi ve kalitesine olan etkisini saptamak, etkinliğini diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırmaktır.

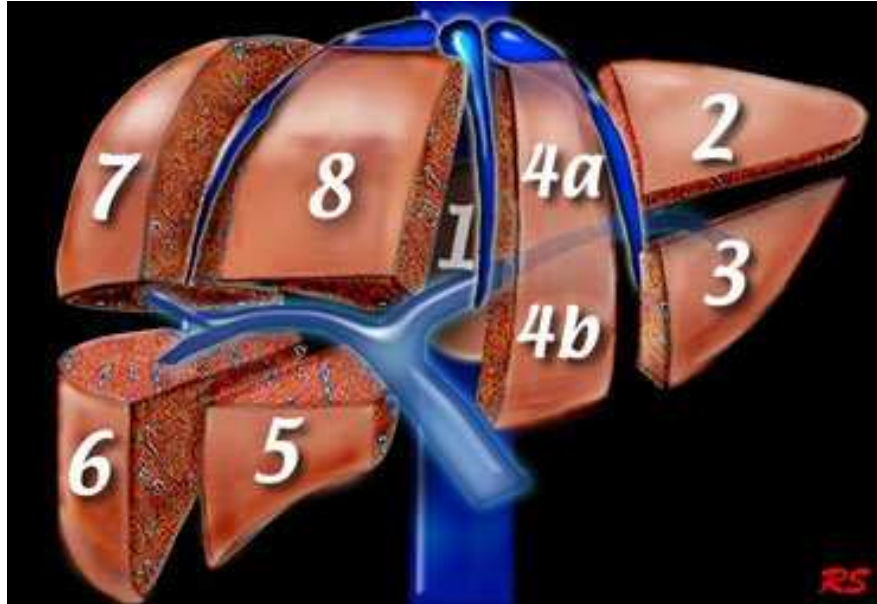
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğer Anatomisi

KC, batında sağ üst kadranda yerleşmiş olup vücudun en büyük organıdır. Ağırlığı 1000 ila 2500 gram arasında değişir. Diyafragma ile komşu yüzüne fasya diyafragmatika, iç organlar ile komşu viseral yüzüne fasya ventralis denir. Ön tarafta bu iki yüzün birleştiği yere margo inferior adı verilir. Diyafragmatik yüz serbest olup büyük bölümü peritonla örtülüdür. Periton ile örtülü bu bölüm, falsiform ligament aracılığı ile diyafragmaya bağlı iken, diyafragmatik yüzün arkaya bakan ve area nuda olarak adlandırılan peritonsuz bölümü gevşek bağ doku aracılığı ile diyafragmaya yapışmıştır. Viseral yüz sağ böbrek, çıkan kolon, VKİ ve mide ile komşudur. KC'in büyük bölümü peritonla kaplı iken safra kesesi fossası, vena kava sulkusu, ligamentum teres ve ligamentum venozum fissürleri, porta hepatis ve area nuda peritonsuz KC bölümleridir.<sup>15</sup> KC'de, interlobar fissür, ligamentum terese ait fissür ve ligamentum venozuma ait fissür olmak üzere üç adet fissür vardır. KC diyafragmanın alt yüzüne ve karın ön duvarına 6 bağ aracılığı ile tutunur. KC ayrıca peritoneal bir yapı olan omentum minus aracılığı ile mide ve duodenuma bağlıdır.<sup>15</sup> KC'de viseral yüzde sağda sulcus sagitalis dexter ve fissura sagitalis sinister olmak üzere iki oluk bulunur. Bu iki sagital oluşu ortada porta hepatis birleştirir ve viseral yüz dört loba ayrılır. Sulcus sagitalis dexter'in sağında lobus hepatis dexter, fissura sagital sinister'in solunda kalan bölüm lobus hepatis sinister olarak isimlendirilir. Bu iki oluk arasında ve porta hepatisin anteriorunda kalan kısma lobus quadratus, arkasında kalan kısma ise lobus caudatus olarak adlandırılır. Sağ lob sağ hepatik ven ile anterior ve posterior segment olarak iki segmente ayrılır. Sol lob ise sol hepatik ven ile medial ve lateral segment olarak yine ikiye ayrılır. Kaudat lob KC posteriorunda yer alır ve vena kava inferiora drene olur. Posteriorunda vena kava inferior ile komşuluk gösterirken anteriorunda ligamentum venozum yer alır. Bu şekilde yapılan anatomik ayırım vasküler ve biliyer anatomiyi yansıtmayıp, cerrahi sırasında çok kullanışlı değildir. 1957 yılında Couinaud tarafından, daha pratik ve kullanışlı olan segmental anatomi tanımlanmıştır.<sup>16-19</sup>

### 2.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi

KC bu tanımlamaya göre sekiz segmente ayrılır. Segmentler, üçü longitudinal ve bir transvers olmak üzere dört düzlemde tarif edilir. Sağ, orta ve sol düzlemler sırası ile sağ, orta ve sol hepatik venlere paralel uzanır. Düzlemler VKİ'den öne doğru doğrusal tarzdadır. Sol longitudinal düzlem yaklaşık sagittal planda, sağ longitudinal düzlem yaklaşık koronal planda yönelirken, orta longitudinal düzlem yaklaşık iki plan arasındadır. Transvers düzlem sağ ve sol portal pediküllere paraleldir ve aksiyel plandadır. Kaudat lob segment I olarak adlandırılır. Daha sonra numaralama sol lob lateral segmentten başlayarak (segment II ve III), sol lob medial segmente ilerler (segment IV) ve daha sonra sağ lobda segmentler saat yönünde numaralanır (segment V'den VIII'e). Segment IV, IVa (transvers düzlemin kranialinde) ve IVb (transvers düzlemin kaudalinde) olarak iki alt gruba ayrılır. Segment II ve III sol longitudinal düzlemin medialinde, segment IVa ve IVb orta ve sol longitudinal düzlemin arasındadır. Segment V ve VIII orta ve sağ longitudinal düzlemin arasında, segment VI ve VII sağ longitudinal düzlemin lateralindedir. Segment II, IVa, VII ve VIII transvers düzlemin kranialinde yer alırken segment III, IVb, V ve VI ise kaudalinde yer alır (Şekil 1).<sup>19,20</sup>



Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisi

## **2.1.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi**

### **2.1.2.1. Çölyak Trunkus**

Çölyak trunkusun hepatik, splenik ve sol gastrik arter olarak üçe ayrıldığı ilk olarak Haller tarafından 1756'da tanımlanmış ve bu anatomi en sık belirlenen çölyak trunkus yapısı olarak kabul edilmiştir. Çölyak trunkus, yaklaşık olarak 12. torasik vertebra düzeyinde abdominal aortanın anteriorundan çıkar. Çölyak trunkus varyasyonlarında ortaya konulmuş çeşitli sınıflamalar mevcuttur. En basit ve kapsamlı olanı Van Damme ve Bonte'ye aittir. Buna göre hepatik, splenik ve sol gastrik arterler çölyak trunkusun ana dallarını, frenik, kollipankreatik, orta kolik arter gibi dallar ise kollateralleri oluşturur.

Çölyak trunkusun ana dallarındaki varyasyonlar çeşitlilik gösterir.

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

### **2.1.2.2. Hepatik Arter**

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

- Arteria hepatica communis çölyak trunkusun bir dalıdır. Ancak SMA'dan kaynaklanabilir.
- Arteria hepatica communis aortadan trunkus oluşturmaksızın çıkabilir.
- Sağ ve sol hepatik arter dalları portal hilus düzeyinde, hepatik arterin çölyak trunkustan ayrıldığı noktaya dek, herhangi bir seviyede birbirinden ayrılabilir. Bu ayrılma, gastroduodenal arter ile aynı noktada ya da arteria hepatica communis

proksimalinde ise arteria hepatica propria oluşmaz. Ayrılma çölyak trunkus düzeyinde olursa, arteria hepatica kommunisten sadece hepatic dallardan biri ve gastroduodenal arter oluşur ve yine arteria hepatica propria oluşmaz.

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

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

### **2.1.2.3. Portal Ven**

PV, maksimum 1,5 cm çapında, ortalama 7 cm uzunluğunda, total KC kan akımının yaklaşık % 75-80'nini karşılayan (hepatic arter % 25-30), gastrointestinal trakt, dalak ve pankreasın venöz dönüşünü sağlayan, valvleri olmayan özel bir vendir. Splenik ven ile superior mezenterik ven (SMV)'in pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşur ve hepatoduodenal ligament içinde oblik seyredip hepatic hilusta karşıya geçerek hepatic arter ve safra yolu arkasında yer alır. PV, KC'de hepatic arter dalları ile birlikte aynı yönde uzanır ve beraber seyrettiği arterle birlikte vena santralise açılır. Portal venin ekstrahepatic dalları posterior superior pankreatikoduodenal, koroner sol gastrik, sağ gastrik ve sistik venlerdir. Pankreatikoduodenal venler duodenum ve pankreas başını drene ederler ve portal ven proksimal bölüme açılırlar. Fonksiyonları SMV oklüzyonunda görülür. Porta hepatis'te PV sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır. Sağ dal sağ hepatic lobda anterior ve posterior lobları, sol dal ise sol lob hepatic lobda medial ve lateral segmentleri besleyen segmental dallara ayrılır. KC segmentleri arasında PV'nin segmental dalları arasında anastomoz yoktur. Safra yolu duvarında iki vasküler tabaka vardır. İç submukozal tabaka kapiller pleksustur ve dışta bulunan adventisyal venöz pleksusa drene olur. Safra yolları etrafında adventisyal venöz pleksus ile geniş venöz pleksuslar arasında anastomozlar vardır. Bunlara peribiliyer venöz pleksus adı verilir ve hepatoduodenal ligament içindeki ve pankreas başı çevresindeki venlerle anastomoz yaparlar. Bu anastomozlar PV oklüzyonunda kollateral vasküler yapılar olarak karşımıza çıkar ve portal kavernöz transformasyon olarak bilinir.<sup>22</sup>

#### **2.1.2.4. Hepatik Venler**

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

#### **2.1.3. Lenfatik Drenaj**

KC'in derinlerinden gelen lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki lenf nodlarına açılırlar. Bunların bir kısmı da safra kesesi boynunun etrafındakiler ile foramen bursa omentalis çevresindeki lenf nodlarına açılır. Hepatik lenf nodlarından çıkan lenf damarları da çölyak nodlarından geçerek ductus torasikus'a açılırlar. Derin lenf nodlarının bir kısmı hepatik venleri takip ederek diafragmadaki foramen vena kava'ya gelirler. Bu lenf damarları süperior frenik nodüllere, buradan da parasternal lenf nodlarına ve çıkan lenf damarları da sağ lenfatik trunkusa ve duktus torasikus'a açılırlar. Area nuda'dan kaynaklanan lenf damarları diafragma'ya geçer.<sup>15</sup>

#### **2.1.4. Karaciğerin Nöral İnervasyonu**

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

## 2.2. Hepatoselüler Karsinom

HSK, genelde KKH zemininde oluşan ve en sık görülen primer malign KC tümörüdür. Sıklığı son yıllarda KKH'deki artışa paralel olarak artmaktadır. HSK dünyada 5. sıklıkta görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada yer almaktadır.<sup>1</sup> Türkiye'deki durum ile ilgili tam bir sayısal veri olmamakla beraber, artan KKH sıklığı ile birlikte HSK insidans ve prevalansının hızla arttığı görülmektedir. Erkeklerde 4 ila 8 kat daha sık görülür. ABD'de nadir görülmesine rağmen (tüm tümörlerin % 2,5'dan daha az) Orta Afrika, Çin, Japonya ve Güney Doğu Asya'yı içine alan diğer dünya ülkelerinde en sık karşılaşılan malign tümörlerden birisidir. Özellikle orta yaşlı erkeklerde, önemli ölüm nedenlerinden biridir. HSK genellikle sirotik KC'den kaynaklanır ve özellikle kronik hepatit B veya C enfeksiyonu ile yakın ilişkisi vardır. Hepatit B aşısının, bu hastalığın insidansını azaltması umulmaktadır. HSK riski primer biliyer siroz ve Wilson sirozunda düşük, alkolik sirozlarda ve hemokromatozlarda ise yüksektir. Aflatoksin B1 ve thorotrast maruziyeti, alfa 1 antitripsin eksikliği ve androjen alınması insidansı arttıran diğer etiyolojik faktörlerdir. Karın ağrısı, karında kitle, kilo kaybı, KC işlev bozukluğu sık görülen şikayet ve bulgular iken, kanlı asit, akciğer tümör embolisi, sarılık, hepatik veya PV obstrüksiyonu nadiren ortaya çıkan bulgulardır. Eritrositoz, hiperkalsemi, hipoglisemi, hiperkolesterolemi, jinekomasti, feminizasyon ve edinsel porfiriya HSK'nın metabolik etkileridir.<sup>25</sup> HSK, tanısı zor bir hastalık olup, tanı için genelde serum markerları ve radyolojik tanı yöntemleri (Dinamik MR, BT, US) yeterli olurken, bazen histolojik doğrulama gerekmektedir. HSK'ya yönelik patognomonik semptomların olmaması ve KC'in büyük fonksiyonel rezervi sebebiyle hastalar genelde geç tanı almaktadır.

HSK'da, ortalama sağkalım 6-20 ay arasındadır.<sup>26</sup> HSK tanısında AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberi kabul görmektedir.<sup>27</sup> Rehberde göre bilinen kronik hepatit B ya da başka etiyolojiye bağlı sirozu olanlarda insidental ya da taramalar esnasında KC'de kitle tesbit edilirse; bu kitlenin muhtemelen HSK olduğu vurgulanmaktadır. Böyle bir hastada HSK tanısını koymaya yönelik adımlar kitlenin boyutuna göre yapılandırılmıştır; Taramalar esnasında tespit edilen nodül 1 cm'den küçükse 3-6 ayda bir US ile takip edilmeli, 2 yıla kadar nodül boyutunda artma olmazsa, hasta rutin tarama programına alınmalıdır. 1-2 cm nodül tespit edilen sirotik KC'ye yönelik, en az iki radyolojik dinamik görüntüleme



yöntemiyle (Dinamik MR, BT, US) ileri araştırma yapılmalıdır. En az iki tetkikte tipik görüntü (hipervasküler, portal/venöz fazda washout) mevcut ise, lezyon HSK olarak kabul edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinde tipik görüntü yoksa, histopatolojik tanı gerekmektedir. Nodül 2 cm'den büyükse ve dinamik görüntüleme yöntemlerinde tipik bulgu mevcut ise, HSK tanısı için biyopsi gereksizdir. Alternatif olarak AFP >200 ng/ml üstünde ise de biyopsiye gerek yoktur. Eğer görüntülemeye vasküler profil karakteristik değilse ya da nodül non-sirotik KC'de tesbit edilmişse, biyopsi yapılmalıdır.

AFP gebelikte fetal KC ve yolak sac tarafından üretilen bir glikoproteindir. HSK'nın büyüklüğü, prognozu ve evresi ile ölçülen AFP miktarı korele değildir. Gebelikte, gonadal tümörlerde, akut ya da kronik viral hepatitlerde yükselebilir. Yüksek riskli hastalarda >500 mcg/L genelde HSK için tanısal kabul edilir. Küçük HSK'ların % 40 kadarında AFP normal sınırlarda ölçülür.<sup>28-30</sup> AFP'nin cut of değeri >20 mcg/L alındığında sensitivitesi: % 41-65, spesifitesi: % 80-94 arasında değişmektedir.<sup>31</sup> AFP'nin HSK tanısında özgül olmaması çalışmalarda yeni tanısal serum markerları arayışına yol açmıştır. Araştırılan yeni markerlardan biri de AFP'nin Lens culinaris agglutinin-reaktif fraksiyonu AFP-L3'tür. AFP-L3'te AFP'ye göre ek alfa 1-6 fukoz zinciri vardır<sup>32</sup> ve malign hücrelerde üretilir. AFP-L3 total AFP miktarının % 10'undan fazla ise pozitif kabul edilir. Son yıllarda çalışmalarda sıkça araştırılan diğer bir marker olmaya aday molekül ise DCP olup, HSK hücrelerinde kazanılmış posttranslasyonel defekt sonucu oluşan protrombin prekürsörüdür. 1999-2001 yılları arasında 99 anrezektabl HSK vakasında; sırayla AFP-L3, DCP, AFP sensitivite % 61, % 72, % 67 olarak bulunmuş, üç marker kombine edilince sensitivite % 85,9'a yükselmiştir.<sup>33</sup>

## **2.2.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri**

### **2.1.1.1. Direk Batın Grafisi**

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

### 2.1.1.2. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi

HSK'nın US bulguları çeşitlilik gösterir. Yağlı dejenerasyon tümörde ekojenitesi artmış alanlara neden olabilir. 3 cm'den küçük tümörler genellikle posterior akustik güçlenmesi olan hipoekoik lezyonlar şeklinde izlenir. Ancak bazen küçük tümörler homojen hiperekojen lezyonlar şeklinde görülürler ve hemanjiomlarla karışabilirler. Büyük olanları daha heterojen karakterde olup portal ve hepatik ven invazyonu gösterebilirler. Nekroz ve kanama bu heterojen görünüme katkıda bulunur. Kitlede ince ve hipoekoik bir kapsül bulunabilir. Tümörlerin çoğu santral vaskülarite gösterir. Power Doppler bu vaskülariteyi göstermede hassas bir yöntem olup, kontrastlı Power Doppler inceleme bu hassasiyeti artırır.<sup>35</sup> RDUS'da KC kitlelerinde çeşitli vasküler paternleri tanımlanmış olup, hiçbiri özgül değildir. Tümör nodülünün çevresinde ağ şeklinde kanlanma görülmesi basket patern, tümör içerisinde dallanan vasküler yapıların görülmesi "vessels within the tumour" patern, tümör santralinde yamalı veya noktasal leke şeklinde kanlanma görülmesi spot patern ve dilate bir portal ven dalının tümör nodülünün etrafında dolanarak gitmesi detour patern olarak isimlendirilmiştir. İlk iki paternin HSK'larda, spot paternin hemanjiyomlarda, detour paternin ise metastazlarda görüldüğü bildirilmiştir. Doppler spektral analizlerinin KC kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanımı birçok çalışmada incelenmiştir. Pik sistolik hız değerinin primer/sekonder malign hepatik lezyonların ayırımında yararlı olmadığı, ancak malign hepatik lezyonların, hemanjiyomlardan ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir. KC kitlelerinin benign-malign ayırımında, Doppler US'de elde edilen vasküler morfoloji (arteriyel ve/veya venöz akım) ve vasküler patern özelliğinin, spektral Doppler parametrelerinden daha faydalı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, 60 cm/sn'den daha yüksek pik sistolik hız değerinin maligniteyi gösterdiği, ancak malign lezyonların çoğunda pik sistolik hızın bu değer altında kaldığı ve benign lezyonlardan elde edilen spektral değerlerle çakıştığı belirtilmiştir. Bu nedenle benign ve malign lezyonların ayırımında spektral parametrelerin genellikle yararlı olmadığı vurgulanmıştır. 40 cm/s ve üzerindeki pik sistolik hız değerlerinin malign hepatik lezyonları hemanjiyomlardan ayırmada kullanılabileceği, ancak hassasiyet ve doğruluk oranlarının (sensitivite % 67, spesifite % 91, doğruluk oranı % 71) nispeten düşük olduğu belirtilmektedir. Rezistif indeksin ayırıcı tanıya herhangi bir katkısının olmadığı bildirilmektedir. PV'de trombüs varlığının değerlendirilmesinde, RDUS etkili bir yöntemdir. HSK'larda PV'de tümör

trombüs birlikteliği % 17-70, diğerk malign hepatik tümörlerde % 1-8 arasında bildirilmiştir.<sup>36</sup>

### **2.1.1.3. Bilgisayarlı Tomografi**

Normal hepatositlerin glikojen içeriği nedeniyle KC, tüm abdominal organlardan daha yüksek atenüasyon değeri taşımaktadır. Bu nedenle metastazlar, normal KC hücresi içermediğinden dolayı daha hipodens olarak izlenirler. Kontrastsız inceleme ile lezyon saptama oranı yaklaşık % 50 iken, intravenöz kontrast madde verilerek bu oran % 15 kadar arttırılabilir. Bu durum, hipervasküler tümör metastazları (karsinoid, pankreasın endokrin tümörleri, meme kanseri ve sarkomlar) ile kalsifikasyon ve hemorajilerin saptanması dışında, kontrastsız incelemelerin gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır. Kontrastlı incelemeler hipervasküler primer ve sekonder kitlelerin saptanmasında değerli bir yöntemdir. KC'de kontrastlı görüntülemenin başarısını arttıran faktör ikili kan akımıdır. Kontrast madde (KM) ile fokal lezyon saptama hassasiyetinin arttırılması tümüyle tarama tekniğine bağlıdır. Damla infüzyon tekniği gözden düşmüştür. İyi tarama için tüm KC'in 15-30 sn'de görüntülenmesine izin veren dinamik bolus tekniği kullanılmalıdır. KM'nin İV bolus enjeksiyonunu takiben arteriyel, portal ve geç venöz fazlar olmak üzere 3 belirgin kontrastlanma fazı oluşur. Arteriyel faz 12-20 sn, portal faz 30-60 sn, geç fazı 100-120 sn'de başlar. Teorik olarak HSK gibi vasküler hepatik tümörlerin beslenmesi çoğunlukla hepatik arteriyel akımla sağlanır. Bu faz tümörün en iyi, parankimin en az kontrast tuttuğu evredir. Portal faz lezyonların vasküler ilişkilerini gösterirken, geç fazda izlenen yıkanma (washout) HSK karakterizasyonunda önemlidir.

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

Lipiodol BT, hepatik arterden verilen Lipiodol'un, Kupffer hücresi içermeyen HSK hücrelerinde birikmesiyle lezyon saptanmasına olanak sağlayan bir BT tekniğidir. 4-9 ml Lipiodol verildikten sonra 7-14'üncü günler arasında çekim yapılır.<sup>37</sup>

HSK, portal venöz sisteme erken invazyon gösterir. Benign trombüs kontrast tutmazken, tümör trombüsü kantrastlanır ve vasküler yapı boyunca izlenebilir.

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

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

#### **2.1.1.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

HSK, hemoraji, fibrozis derecesi, histolojik patern, nekroz derecesi ve yağlı dejenerasyon miktarı gibi faktörler nedeniyle MRG'de çeşitli görünümde olabilir. Tek HSK kitlesinin kontrastsız veya kontrastlı MRG tetkiklerinde % 70-85 oranında görülme şansı vardır. T1 ağırlıklı görüntülerde KC parankimine göre izo, hipo veya hiperintens olabilirler. Ancak T2 ağırlıklı görüntülerde daima hiperintens izlenirler. MRG sirotik nodülün HSK'dan ayırılmasına yardımcı olabilir. Sirotik KC'de kitle, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ise aksi ispat edilene kadar HSK kabul edilmelidir. Eğer kitle hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens ise rejeneratif ya da displastik nodül olabilir. Kitle T1'de hiperintens, T2'de izo veya hipointens ise displastik nodül ya da düşük grade HSK olabilir.

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

HSK'nın az sayıda Kupffer hücresi içermesi veya hiç içermemesi nedeniyle süpermanyetik demir oksid verilmesi HSK'nın gösterilmesine yardımcı olur.

Bir kontrast madde olan mangafodipir trisodyum şüpheli lezyonlarda kullanılabilir. Mangafodipir trisodyum normal hepatositler ve hepatositlerden köken alan tümörler tarafından tutularak, T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışına neden olur. Böylece HSK gibi hepatositlerden köken alan lezyonların, metastazlardan ayırımına yardımcı olur.<sup>38</sup>

T1 ağırlıklı serilerde KC parankiminden daha intens olan kitlelerde gadolinyum enjeksiyonundan sonra sinyal artışını değerlendirmek zor olabilir. Bu amaçla meme MRG ve MR anjiyografide kullanılan çıkarma (subtraksiyon) yöntemi KC lezyonlarında da kullanılmış ve protokole çıkarma yönteminin eklenmesinin, lezyon sayısının daha doğru olarak tesbit edilmesinde, tek başına standart yöntemden üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup>

#### **2.1.1.5. Hepatik Arteryografi**

1952 yılında ilk defa Bierman ve arkadaşları selektif hepatik HA tekniğini tanımlamışlardır. Daha sonra Seldinger tekniğinin geliştirilmesi, su bazlı kontrast maddelerin bulunması, film teknolojisindeki ilerlemeler ve son zamanlarda ortaya çıkan dijital görüntüleme yöntemleri bu tekniğin günümüzdeki seviyesine gelmesindeki tarihsel aşamalardır. Bugün kullanılan DSA görüntü kalitesi, hızlı ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle, gerek tanıda gerekse tedavide sık kullanılmaya başlanmıştır.<sup>39-41</sup>

HA'nın tanısal etkinliği tümör boyutuna ve vaskülarizasyonuna bağlıdır. Küçük tümörler genellikle düşük vaskülariteye sahip olup bu yöntemle gösterilmesi zordur. Tümör boyutu 5 cm'den küçük olduğunda tanısal duyarlılık % 82-93, özgüllük % 73, doğruluk ise % 89 oranlarında olurken, tümör boyutu 2 cm'den küçük olduğunda bu oranlar düşmektedir.<sup>42-44</sup> HSK'da ana hepatik arter genelde normalden geniş iken, intrahepatik dallarda yer değişikliği izlenir. Kitle içindeki arterler düzenli dağılım göstermezler. Selektif hepatik arteryografinin arteriyel fazında tümör alanında arteriyel düzensizlik ve anormal neovaskülarizasyon izlenirken, kapiller fazda genelde kitle daha belirgin hale gelir. Arteriyovenöz şant sık bir bulgudur. PV invazyonu ve trombozu tümürlü hastalarda görülebilen bir diğer bulgudur. Sirozlu hastalarda arteriyel fazda

karşımıza çıkan ileri derecedeki distorsiyon, zaman zaman kitle lezyonlarını gizleyecek boyutlara gelebilir. Bunu önlemek için HA sırasında kontrast madde enjeksiyonundan önce hepatic artere vazokonstriktör ajan enjekte edilir. Vazokonstriktör ajan normal arterlere etki ederken, tümöral arterler etkilenmez ve böylece kitle daha iyi boyanır hale gelir.<sup>45</sup>

#### **2.1.1.6. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi**

Radyonüklid Görüntüleme (RG) temel olarak KC'yi etkileyen patolojilerin fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini yansıtır. Anatomik bilgiden çok fizyoloji hakkında bilgi verir. KC'in sintigrafik incelemesinde Tc-99 sülfür kolloid (SC) kullanılır. İV enjeksiyonun ardından kolloid partikülleri fagositoz ile retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından alınır. Enjekte edilen dozun % 80-90'ı KC'de, % 5-10'u dalakta, kalanı ise kemik iliğinde tutulur. Standart görüntüleme protokolünde enjeksiyondan 15 dakika sonra KC'in 4 yönlü planar görüntüleri alınır. Vaskülarizasyon ya da fagositik aktivitenin bozukluğunda SC uptake kapasitesi bozulur ve normal dokuya göre aktivite tutulmaz. KC kitlelerinin ayırıcı tanısında RG'nin duyarlılığı 70-85 iken, özgüllük oldukça düşüktür. Günümüzde KC sintigrafisi ağırlıklı olarak fokal nodüler hiperplazi ile KC hücreli adenomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunun dışında en önemli kullanım alanı KC hemanjiomlarında çok yüksek tanı değeri olan eritrosit işaretli incelemelerdir.<sup>46,47</sup>

#### **2.2.2. Evreleme Sistemleri**

Tümör evreleme sistemleri, kanserli hastaların prognozlarını öngörmede, klinik yaklaşımları ve tedavi protokollerini belirlemede anahtar rol üstlenirler. HSK'da geleneksel evreleme sistemleri olan Okuda (Tablo 1) ve TNM sistemleri, hasta sınıflandırmalarında önemli limitasyonlar göstermişlerdir. Okuda sistemi yaklaşık 25 yıl önce geliştirilmiş bir sistemdir. O tarihlerde erken evre hastalar oldukça nadir olup, bu sistem ileri evre hastalar hakkında bilgi veremekteydi. Bundan dolayı BCLCSS (Tablo 2), CLIP (Tablo 3) gibi daha ileri evreleme sistemleri geliştirilmiştir. CLIP evreleme sistemi, dünyada birçok çalışmada kullanılmış, öngörü sağlama gücü bakımından Okuda sisteminden daha üstün bir sistemdir. Diğer bir evreleme sistemi olan BCLCSS ise diğer sistemlerde olmayan, performans durumu ve portal hipertansiyon gibi kriterleri içerdiği için bariz avantajlar sağlamaktadır. Bu ilave kriterler, özellikle erken

yakalanmış, iyi kompanse sirozlu hastaların evrelemesi için özellikle uygundur. BCLCSS birçok kohort ve kontrollü randomize çalışmalar sonucu geliştirilmiş bir sistemdir. Bu evreleme sistemi, sadece bir skora sistemidir değil. Çünkü bu sistem, çeşitli tümör evreleme sistemlerini, KC'in işlevsel durumunu ve kanserle ilişkili semptomları kullanarak dört farklı evre ve tedavi algoritmi tanımlar. Evre 0 çok erken bir HSK evresi olup, uygun tedavi seçeneği rezeksiyondur. Evre A erken evre HSK'dır ve duruma göre rezeksiyon, transplantasyon veya perkütan tedavi yöntemleri (RFA, PEE) uygulanır. Evre B ara evre olup uygun tedavi yöntemi olarak kemoembolizasyon önerilir. Evre C ileri evre HSK'dır. Sorafenib gibi yeni tedavi seçenekleri yardımcı olabilir. Evre D ise son evre olup semptomatik tedavi uygulanır.

BCLCSS, Avrupa ve A.B.D'de birçok grup tarafından kabul görmüş, özellikle erken evre HSK'da yararlı küratif tedavi seçeneğini belirlemesi bakımından en uygun tedavi kılavuzu olarak benimsenmiştir.<sup>48,49</sup>

**Tablo 1. Okuda Sınıflaması**

Puan	0	1
Tümör Boyutu	KC'in <% 50'si	KC'in >% 50'si
Asit	YOK	VAR
Albümin	>3	<3
Bilirubin	<3	>3

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

**Tablo 2. CLIP Sınıflaması**

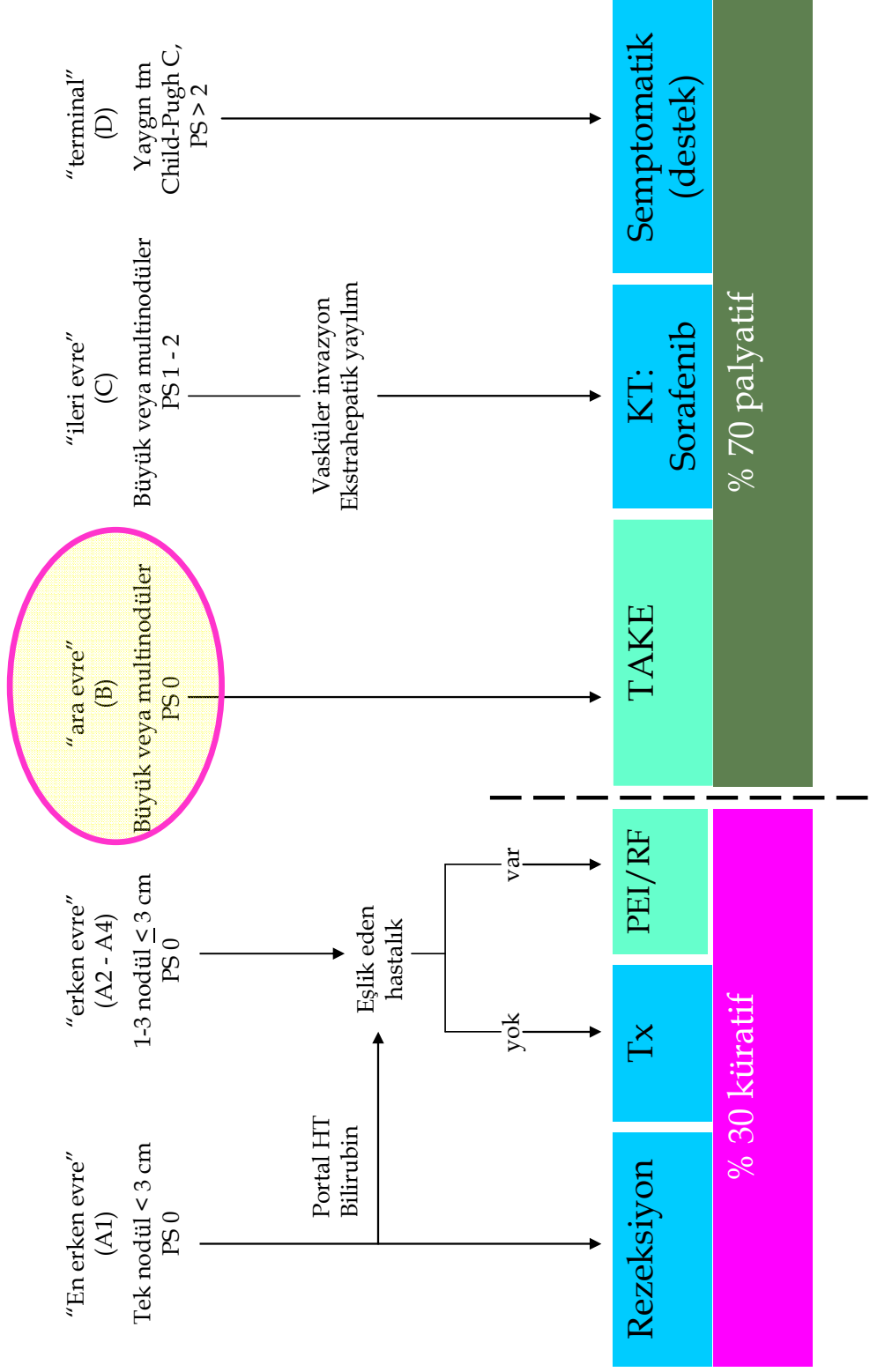
Clp sınıflaması	0 puan	1 puan	2 puan
Child-Pugh Sınıflaması	A	B	C
HSK KC tutulumu	Tek <% 50	Multipl <% 50	Multipl >% 50
Alfa-Fetoprotein (mg/ml)	<400 İU / dl	>400 İU / dl	-
Portal Ven Trombozu	YOK	VAR	-

**Tablo 3. Child- Pugh Sınıflaması**

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

Child A: 5-6 Child B: 7-9 Child C: 10 ve fazlası

# Barcelona Liver Cancer Clinic Staging System



Şekil 2. BCLC Evreleme Sistemi



HSK prognozunu sadece tümörle ilgili özellikler belirlemez. Prognoz ile KC fonksiyon rezervi arasında da önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Geliştirilen puanlama sistemleri ile prognoza ilişkin sonuçlar çıkarılabilmektedir. En yaygın kullanılan puanlama sistemi Child- Pugh sınıflamasıdır (Tablo 4). A grubu en iyi, C grubu en kötü prognozu gösterir.

### **2.2.3. Hepatoselüler Karsinomda Tedavi**

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

1- Cerrahi Tedavi

2- Sistemik Tedavi

3- Radyolojik Tedavi

- Perkütan Tedavi Yöntemleri

- Transkateter Tedavi Yöntemleri

#### **2.2.3.1. Cerrahi Tedavi**

HSK'da cerrahi tedavi yöntemleri kama rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi ya da tranplantasyon olarak sıralanabilir. Cerrahi rezeksiyona uygunluk kriterleri merkezden merkeze değişmekle birlikte genellikle sirotik olmayan KC'de periferik yerleşimli 5 cm'den küçük soliter lezyonlar cerrahi rezeksiyona uygundur. HSK'da, hastalığa eşlik eden KKH, KC rezervini azaltarak cerrahi şansını azaltmaktadır. Cerrahi öncesi hepatik rezervin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla indosiyenin testi kullanılabilir. Son yıllarda ise KC rezervini değerlendirmede Child-Pugh sınıflandırmasının daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir. Buna göre Child A sirozu olan hastalar genel olarak sınırlı KC rezeksiyonunu tolere edebilmektedir. Child B ve C sirozlu hastalarda ise rezeksiyon yerine transplantasyon tercih edilmelidir. KC rezeksiyonunun mortalitesi 1990'larda % 13 civarında iken, bu rakam 2003'e gelindiğinde % 5 düzeylerine gerilemiştir. Rezeksiyon sonrası sağ kalım ilk 1 yılda ortalama % 55-80 iken, üçüncü yılda % 42-49,5 yılda ise % 25-39 olarak bildirilmiştir. Sağkalım süresi, nükslerle ilişkili olup 1. yılda hastaların yaklaşık % 20'sinde, 5. yılda ise % 75'inde nüks saptanmaktadır. Tümörün büyüklüğü, derecesi, sayısı, satelit nodüllerin

varlığı, vasküler invazyon durumu, cerrahi sınırların durumu nüksün ortaya çıkmasında etkili faktörlerdir. KC transplantasyonu HSK'da küratif bir tedavi seçeneği olması nedeniyle oldukça önemlidir. Rezeksiyona uygun olmayan hastalarda, ekstrahepatik metastaz ve makrovasküler invazyon olmaması durumunda tek bir tümör varsa  $\leq 5$  cm, ve 3 taneden az tümör varlığı durumunda en büyüğünün boyutunun  $\leq 3$  cm olması  $\leq$  Milan kriterleri olarak belirlenmiş ve bu kritere uygun hastalarda yapılan transplantasyonlarda % 70-75 oranında 5 yıllık sağ kalım oranını elde edildiği belirtilmiştir. Ancak bir çok merkezde bu kriterlerin ötesine geçilmektedir (tek tümör boyutu  $\leq 6,5$  cm ve  $\leq 3$  tümör varlığı durumunda en büyük boyutu  $\leq 4,5$  cm ve toplam tümör yükü  $\leq 8$  cm). KC transplantasyonunda verici yetersizliği, sıra bekleyen fazla sayıda hasta varlığı gibi olumsuzluklar vardır. Özellikle 1 yıldan uzun süre beklemekte olan hastalarda progresyon gözlenmekte ve sağkalımın 1 yıldan az bekleyenlere göre daha az olduğu belirtilmektedir. KC transplantasyonunda diğer bir seçenek, canlı vericiden yapılan nakildir. Bekleme sürecine gerek duyulmadan ve hastalarda ileri evre KC yetmezliği gelişmeden uygulanabilir. Standart seçim kriterleri belirlenmemiş olmamakla birlikte, yapılan canlı verici transplantasyonlarında, kadavradan yapılan transplantasyonlarla karşılaştırılabilir sağkalım oranları bildirilmiştir.<sup>50</sup>

### 2.2.3.2. Sistemik Tedavi

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

**Hormonal Tedavi:** Birçok çalışmada HSK'da birden fazla hormon reseptörünün pozitif olduğu bulunmuştur. Östrojen ve HSK arası ilişkiyle ilgili birçok kanıt mevcut olmasına rağmen 1995-2002 yılları arasında yapılan 5 büyük randomize çalışmada, 1144 hastada, tamoksifenin HSK tedavisinde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 70 ileri evre HSK hastasına öktreotid tedavisi uygulanmış ortalama sağkalım açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

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

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

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

**Sorafenib:** Oral kullanılan multikinaz inhibitördür. Raf kinazı inhibe eder, VEGF2-3 ve PDGF reseptörlerinin tirozin kinazını inhibe eder. Büyümeyi durdurucu etkisi vardır, apoptozu indükler. Ayrıca anti-apoptotik protein Mcl-1'i azaltır. Faz 3 plasebo kontrollü, Sorafenib HCC Assesment Randomized Protocol (SHARP) çalışmasında 602 ileri evre HSK, daha önce sistemik tedavi almamış, performans statusu 0-2, Child A siroz olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır, 299 hastaya sorafenib 400 mg, 2x1 oral yolla (n=299) verilmiş olup plasebo verilen 303 hasta (n=303) mevcuttu. Çalışmanın primer amacı gruplardaki toplam sağkalımı belirlemek, sekonder amacı ise progresyona kadar geçen süreyi tesbit etmektir. Sonuç olarak sorafenib grubunda toplam sağkalım 46,3 hafta, plasebo kolunda 34,4 hafta bulunmuştur (p=0,00058). Progresyona kadar geçen süre sorafenib kolunda 24 hafta, plasebo kolunda 12,3 haftadır (p=0,000007). Sorafenib ileri evre HSK'da toplam sağkalımda avantaj sağlayan ilk ajandır.<sup>10</sup>

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

**Bevacizumab:** Rekombinan insan monoklonal antikor VEGF'ü hedef alır. Ayrıca tümöral damarsal yapıyı normalleştirerek ve tümördeki interstisyel basıncı azaltarak tümöre kemoterapi ulaşmasını artırır. Ancak bevacizumabın tek başına ve

bevacizumab+gemsitabin+oxaliplatin, bevacizumab+capecitabin ile kombine edildiği birçok çalışma yapılmış ve etkisiz olduğu gösterilmiştir.<sup>51</sup>

### **2.2.3.3. Radyolojik Tedavi Yöntemleri**

#### **2.2.3.3.1. Perkütan / Transkütan Yöntemler**

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

##### **2.2.3.3.1.(a). Perkütan Etanol Enjeksiyonu**

Amaç etanol vererek dehidratasyon, koagülasyon nekrozu ve tümör damarlarında kimyasal oklüzyon oluşturmaktır. US ya da BT eşliğinde iğne ile lezyon içine girilerek saf etanol enjekte edilir. Bir veya daha fazla seans ve haftada iki kez uygulanabilir. PEE, KC'de küçük çaptaki lezyonlara (3 cm veya daha küçük) uygulanabilir. HSK nodülleri yumuşak bir dokuya sahip olup sirotik KC ile çevrelenmişlerdir. Bundan dolayı enjekte edilen etanol kolayca tümör içerisinde dağılır ve tümörde % 70'e varan oranlarda nekroza yol açar. Yöntemin limitasyonları nüks oranının yüksek oluşu, tümör içi etanol dağılımının intra-tümöral septa gibi nedenlerle homojen olmayışı ve tümör hücresi ekim ihtimalidir. Ancak buna rağmen yapılan çalışmalarda cerrahi tedaviyle benzer sağkalım oranlarının elde edildiği gösterilmiştir. PEE, TAKE sonrası yapıldığında etanolün tümör dokusuna difüzyonu kolaylaşır ve vasküler oklüzyonlar nedeniyle sistemik yan etkiler azalır. Bu nedenle PEE'nin TAKE ile kombinasyonu tedavi etkinliğini artırır. Kanama, PV trombozu ve abse gibi komplikasyonlar görülebilir. KC fonksiyonları bozuk olan olgularda hepatik rezervi korumak ve sağlam KC dokusuna zarar vermemek için bu tedavi yöntemi uygundur.<sup>52</sup>

##### **2.2.3.3.1.(b). Radyofrekans Ablasyon**

1891'de d'Arsonval RF dalgalarının vücut dokularında sıcaklığı arttırdığını bulmuştur. Bu, 1900'li yıllarda elektrokoter ve diaterminin bulunmasına yol açmıştır. 1990'larda ise RFA uygulanmaya başlanmıştır. RFA, primer veya metastatik KC tümörlerinde, cerrahiye uygun olmayan hasta gurubunda yaygın olarak kullanılan, az invaziv, tekrarlanabilir ve düşük komplikasyon ve nüks oranına sahip etkili bir

yöntemdir. Randomize çalışmalarla PEE'de daha üstün bir yöntem olduğu gösterilmiştir. TAKE ile kombine edilmesi, tedavinin etkinliğini artırır. Erken evre HSK'ya, çeşitli nedenlerle cerrahiye uygun olmayan primer veya metastatik KC tümörlü veya transplantasyon için sıra bekleyen hastalara uygulanabilir. Safra yolu veya büyük damar invazyonu, Child C ve aktif enfeksiyon, dekompanze KC yetmezliği, elektrodun lezyona yerleştirilmesinin çok zor olduğu durumlar, tümör hacminin KC rezervinin % 40'ından fazla olduğu hastalar kontrendikasyonları oluştururken, 5 cm'den büyük lezyonlar, 3'den fazla tümör sayısı rölatif kontrendikasyonlardır. Burada amaç, kapalı devre sistemi sayesinde oluşturulan elektromanyetik enerji birikimiyle, dokuda ısı ve harabiyet ortaya çıkarmaktır. Hasta, kapalı devrenin bir parçasıdır. Kapalı devre, RF jeneratörü, iğne elektrotu ve geniş topraklama elektrodunu (pad) içermektedir. Elektrotlar ince düz iğne veya şemsiye şeklinde olabilir. 50-200 W ve 900 kHz altında (375-500 kHz) bir enerji ile dokuda alternatif elektrik alanı yaratılır. Doku iyonları, alternatif elektrik akımının yönünü takip etmeye çalışırlar. Dokuda elektroda göre daha fazla rezistans olduğundan, elektrod çevresindeki dokuda iyon ajitasyonu belirgin olarak ortaya çıkar. İyon ajitasyonu da, sürtünme ısısına yol açar. Yüzey alanı iğne elektrodu ile büyük toprak elektrodu arasındaki bu fark, oluşan ısının iğne elektrodunun çevresinde odaklanıp yoğunlaşmasını sağlar. RFA ile doku hasarı, elde edilen doku sıcaklığı ile ısınma süresine bağlıdır. Bu uzaklığın karesiyle ters orantılıdır. Dokunun, 55 C°'da 4-6 dakika ısınması irreversible doku hasarı yaratır. 60-100 C° arasında, hücrelerin mitokondri ve sitozom enzimlerinin hasarıyla dokuda ani koagülasyon ortaya çıkar. 100-110 C°'nin üstünde, dokuda vaporizasyon (buharlaştırma) ve karbonizasyon (kömürleşme) olur. Tümör dokusunun yeterince hasarı için, tüm hedef hacim sitotoksik sıcaklıklara maruz kalmalıdır. Temel amaç, tüm hedef hacimde 55-100 C° sıcaklığın en azından 4-6 dakika elde edilmesi ve sürdürülmesidir. Ancak, elektrotdan dokuya yavaş ısı iletimi süreyi 30 dakikaya çıkarabilir. Karbonizasyondan kaçınmak için doku sıcaklığı daha fazla arttırılmamalıdır. Ablasyon için 1 cm çevresel cerrahi sınırla birlikte tüm tümör kitlesinin ablasyonu amaçlanmalıdır. İki toprak elektrotu hastanın bacaklarına yerleştirilir. US veya BT eşliğinde elektrotlar lezyon içerisine ilerletilir. Jeneratör açılınca otomatik bir program çalışır. Elektrot uçlarındaki sıcaklık kontrol edilerek hedeflenen sıcaklığı geçene kadar yüksek akım uygulanır. US ile yapılıyorsa gaz kabarcıkları geçici hiperekoik zon şeklinde görülür. Jeneratör durur ve 'cool-down'

süreci uygulanır. Elektrotlar çekilir. İğne yolunun ablasyonu, 75 C° üstü sıcaklıkta yapılır. Burada amaç, tümör ekiliminin önlenmesidir

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

#### **2.2.3.3.2. Transkateter Tedavi Yöntemleri**

Transkateter tedavi yöntemlerini başlıca 4 grupta toplamak mümkündür.

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

#### **2.2.3.3.2.(a). Transarteriyel Kemoterapi**

Kemoterapötik maddelerin intraarteriyel yoldan verilmesi tekniğidir. Kemoterapötik maddelerin doz-etki eğrileri mevcut olup, doz arttıkça etki artmaktadır.<sup>55</sup> Etkin madde selektif olarak intraarteriyel olarak verildiğinde tümör lokalizasyonundaki konsantrasyonu ve toksisitesi intravenöz yolla verilmesine göre 5-10 kat fazla olmaktadır. İnfüzyon sırasında proksimal arter bir balonla tıkanacak olursa, konsantrasyon 30 kata kadar çıkarılabilir. İntraarteriyel kemoterapinin bir başka avantajı da verilen ajanların eliminasyonunun KC'de olmasıdır. Böylece verilen ilacın sitotoksik metabolitleride tümör hücreleri ile daha uzun süre, sabit konsantrasyonda, direkt olarak temas edebilmektedir.<sup>56</sup> Bu tedavinin uzun süre devam ettirilebilmesi için perkütan olarak yerleştirilebilen kateter-port sistemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda intraarteriyel kemoterapinin özellikle kolorektal metastazlarda sistemik kemoterapiye nazaran tümör üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup> Ancak tüm bu avantajlara rağmen primer KC tümörlerinde sağkalım açısından sistemik kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>58</sup>

#### **2.2.3.3.2.(b). Transarteriyel Radyoembolizasyon**

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

#### **2.2.3.3.2.(c). Transarteriyel Embolizasyon**

KC tümörlerini tedavi etmede, TAE yöntemi KC beslenmesinin iki ayrı sistemden sağlanması temeline dayanır. KC normalde yaklaşık % 75-80 oranında portal venöz sistemden, % 20-25 oranında hepatik arterden beslenmektedir. Ancak hem HSK hem de metastatik KC tümörleri % 90-95 oranında hepatik arterden beslenir.<sup>60</sup> Bu nedenle tümörü besleyen hepatik arter dalını tıkmak normal KC kanlanmasını bozamaz. 1970'li yıllarda KC tümörlerinin tedavisinde ilk olarak hepatik arter ligasyonu denenmiş, ancak tedavi sonrası hızlı bir şekilde arteriyel kollaterallerin geliştiği saptanmıştır.<sup>61,62</sup> Goldstein ve ark.'ları 1976 yılında sol hepatik arteri selektif olarak gelfoam partikülleri ile tıkararak ilk TAE'yi uygulamışlardır.<sup>63</sup> Ancak daha sonra bu işlemin HSK'da sadece primer tümöre etkili olduğu, satellit nodüllere ve tümör kapsülüne etkili olmadığı görülmüş ve daha sonra bu amaçla otolog kan pıhtısı ve PVA partikülleri gibi birçok embolizan ajan denenmiştir. Ancak otolog kan pıhtısı kullanılan hastalarda daha hızlı rekanalizasyon geliştiği görülmüş ve işlemi sık tekrarlama mecburiyeti ortaya çıkmıştır. PVA 45-1180 µm çaplarında olabilen, damar lümeninde kalıcı mekanik obstrüksiyon sağlayan partiküler embolizan ajandır.<sup>64</sup> Geschwind ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada embolizan ajan olarak gelfoam kullanılan grup ile PVA kullanılan grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 2.2.3.3.2.(d). Transarteriyel Kemoembolizasyon

TAKE intraarteriyel kemoterapi ile arteriyel embolizasyonun kombinasyonundan oluşmaktadır. TAKE ilk olarak KC tümörlerinin tedavisinde tanımlanmıştır. HSK tedavisinde en sık başvuru olan Girişimsel Radyoloji yöntemidir. TAKE'nin HSK tedavisinde kullanımı ilk defa 1974 bildirilmiş olmasına rağmen, gerçek anlamda HSK tedavisinde yerini alması 1980'lerin başlarında Lipiodol'un, (iodized oil; Guerbet Laboratories, Roissy, Belgium) ilaç taşıyıcı ve embolizan etkisinin tarif edilmesinden sonra başlamıştır.<sup>12,13</sup> Haşhaş tohumundan elde edilen iyotlu bir kontrast madde olan Lipiodol, kemoterapötik ajanlara etkili bir biçimde bağlanmakta, emülsiyon yaparak etkili taşıyıcılık görevi yapmakta ve ikili embolizasyona neden olmaktadır.<sup>65</sup> Bu emülsiyon tümörü besleyen damara verildiğinde, tümör damarlarındaki hipervaskülaritenin oluşturduğu sifon etkisi ile tümör dokusunda birikmektedir. Tümör içerisinde Kupffer hücrelerinin bulunmaması nedeniyle Lipiodol selektif olarak tümör dokusunda birkaç haftadan başlayarak bir yıldan uzun bir süreye kadar kalabilmektedir. Bu durum tümör çevresindeki arteriollerde embolik etki ile sonuçlanmaktadır. Normal KC'de hepatic artere enjekte edilen Lipiodol, arteriyoportal bağlantıları kullanarak portal venüllerde birikmekte, sinuzoidlerden dereceli olarak sistemik dolaşıma salınmaktadır veya Kupffer hücrelerinin fagositozu ile yaklaşık bir hafta içerisinde KC dokusundan temizlenmektedir.<sup>66-68</sup> Lipiodol, doksorobusin, epirobusin, aklarobusin, mitomisin-C, cisplatin 5-fluorouracil gibi antikanser ilaçlar ile birlikte kullanılabilir. Teorik olarak besleyici damarların embolizasyonu, tümör dokusunda iskemiye yol açar. İskemi, kemoterapötik ajanı hücre dışına taşıyarak rezistansa neden olabilen transmembran pompayı (glikoprotein-P) enerjisiz bırakır. Embolizasyon kemoterapi ile kombine edildiğinde tümör nekrozu ile sonuçlanır. Tümör dokusu içerisindeki kemoterapötik ilaç konsantrasyonu, çevresindeki KC dokusuna oranla 40 kata kadar ulaşmakta ve birkaç ay süreyle bu konsantrasyon devam etmektedir.<sup>69</sup> TAKE'de en sık kullanılan kemoterapötik ajan doksorobusin ve cisplatin'dir. Bir seansta kullanılan dozlar doksorobusin için 10-70 mg, cisplatin için 10-120 mg'dır.<sup>70,71</sup> Ancak kemoterapötik ajan dozunu tespit etmede standardizasyon yoktur. Bazı uzmanlar vücut yüzeyi alanı, ağırlık, tümör hacmi veya bilirubin seviyesini kullanırken, bazıları sabit doz kemoterapötik ajan kullanmaktadır. Şu ana kadar herhangi bir kemoterapötik ilaç veya kombinasyonunun birbirine üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur.<sup>70</sup> 2002 yılında



yapılmış iki adet randomize kontrollü çalışma ve onu takip eden metaanalizin sağladığı sağlam kanıtlara dayanarak; TAKE cerrahi rezeksiyon adayı olamayan, KC dışı hastalığın bulunmadığı, KC fonksiyonları korunmuş asemptomatik hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. TAKE destek tedavisi ile karşılaştırıldığında ileri HSK'yı bulunan seçilmiş hasta (Child-Pugh A, portal invazyonu bulunmayan, KC dışı metastazı bulunmayan) grubunda yaşam süresini uzatabilir.<sup>72-74</sup> TAKE, ayrıca sağkalımda iyileştirme veya kür beklentisi olmadan hayat kalitesini sürdürebilmeyi sağlar. Geleneksel kontrendikasyonlar; eşlik eden hastalıklar (böbrek ve kalp yetmezliği) ve yetersiz KC fonksiyonu, serum bilirubin >3 mg/dl, tümör hacminin KC hacmine oranı >% 50 olduğu durumlar, klinik olarak masif asit, genel durum bozukluğu, ana portal ven trombozu veya hepatofugal portal akım, ciddi trombositopeni ve transjuguler intrahepatik portosistemik şanttır. Yukarıda sayılan kontrendikasyonların birinin veya birkaçının bulunduğu durumlarda sağlam KC parankimi ile tümör dokusunun ayrıldığı seviyeden (mikrokater sadece tümörü besleyen artere kadar ilerletilerek) yapılacak süperselektif TAKE güvenli ve etkili tedavi seçeneği olabilir. Literatürdeki son yayınlar temel alındığında, cerrahi rezeksiyon uygulanamayan KC hastalarında TAKE'nin kesin kontrendikasyonları; yetersiz KC fonksiyonu (Child-Pugh C), dirençli sistemik enfeksiyon ve hepatofugal portal akımdır.<sup>75-79</sup>

#### **Doksorubisin Yüklü Mikrosferler ile Transarteriyel Kemoembolizasyon:**

Doksorubisin yüklü mikrosferler (DC Bead, Biocompatibles International plc, Surrey UK ve Hepasphere, Biosphere Medical, USA), TAKE yönteminde standardizasyona imkan sağlayacak özelliklere sahiptir. Hepasphere ile yapılan çalışmalarda, işlem esnasında mikrosferin normal yapısının bozulduğu ve parçalandığı gösterilmiş olup, DC Bead daha yaygın kullanılmaktadır. Bu çalışmada DC Bead kullanıldı. DC Bead, PVA ve AMPS (2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asid) olarak bilinen hidrofilik bir monomerden imal edilmiş, doksorubisin yüklenebilme özelliğine sahip, yumuşak küreciklerdir. Mikrosferler bir fosfat koruma solüsyonunda muhafaza edilmişlerdir. Hazırlama sürecinde, su eklendikten sonra ilk olarak çapı artar daha sonra doksorubisin yüklenirken tekrar çapları azalır.<sup>80,81</sup>

İdeal TAKE, tümörde yüksek seviyede doksorubisin seviyesi ve az sistemik toksisite için düşük plazma seviyesi sağlamalıdır. Geleneksel TAKE farmakokinetik çalışmalarda, kemoterapötik ajanın plazma seviyesinin, Lipiodol eşliğinde verildiğinde,

sistemik tedaviye göre daha düşük olduğu, ancak plazma doksorubisin seviyelerinde anlamlı dalgalanmalar olduğu saptanmıştır.<sup>82</sup> Johnson ve ark.'ları doksorubisinin plazma seviyesinin, tek başına veya iodize yağ eşliğinde verildiğinde farklı olmadığını göstermişlerdir.<sup>83</sup> Kürecik süspansiyonunda ve kontrast madde karışımında doksorubisin kaybı yaklaşık % 0,2 olup, sistemik doksorubisin salınımı ve bundan kaynaklanan yan etkiler geleneksel TAKE'na göre minimaldir. Bütün bunlar gözetilerek, TAKE'yi standardize etmek, gerek değerini, gerekse kullanımını arttırmak için DC Bead piyasaya sunulmuştur. İlk *in vivo* tavşan çalışmaları göstermiştir ki, klinik çalışmalarda kullanılmak üzere planlanan, canlı tümör parçası bırakmayacak birim KC doku ve düşük periferik kan konsantrasyonu sağlayacak miktar intraarteriyel enjeksiyona göre daha azdır. Ayrıca sistemik plazma konsantrasyonu da DC Bead'siz intraarteriyel enjeksiyona nazaran anlamlı derecede azdır.<sup>84</sup> Varela ve ark.'ları yayımladıkları ilk insan çalışmasında, yüklü küreciklerde, geleneksel TAKE'ye göre plazma doksorubisin konsantrasyonunun 2 kat az olduğunu göstermişlerdir.<sup>85</sup>

Lewis ve ark.'nın Yucatan domuzları üzerinde yaptıkları çalışmada, doksorubisin pik konsantrasyonunu, küçük küreciklerle tedavi edilen havyanlarda 15 kat yüksek bulunmuşlardır.<sup>86</sup>

Jelatin kaplı tris–akril embosiferler, PVA veya Bead Block™ (Biocompatibles International plc, Surrey, UK) gibi diğer embolizan ajanlar doksorubisin yüklemeye veya transfer etmeye uygun değildirler. Lipiodol eklenmiş yüklü kürecik süspansiyonları bütün doksorubisini dört saatin altında bir sürede kaybetmektedir.<sup>86,87</sup>

Genel olarak, doksorubisin ile yükleme düzeyi kürecik süspansiyonun osmolalitesine bağlıdır.<sup>89</sup> Hidrate kürecikleri doksorubisin ile maksimum yükleme kapasitesi, lokal kontrollü salınım özelliğini bozmadan en fazla 45 mg/ml'dir. Hassasiyet çalışmasında, önerilen doz düzeyi her hidrate kürecikte 25-37,5 mg'dır (her hasta için 100-150 mg).<sup>85</sup> Bu konsantrasyonlara küreciklerin 6 ml'si ile 25 mg/ml hidrate kürecik, 4 ml'si ile 37,5 mg/ml hidrate kürecik (toplam 150 mg/hasta) ya da küreciklerin 4 ml'si ile 25 mg/ml hidrate kürecik (toplam 100 mg/hasta) hazırlanarak ulaşılabilir. Bu düzey, güvenli doz düzeyi olarak düşünülen 50-75 mg/m<sup>2</sup> dozlarına ulaşır. Kardiyak toksisiteyi engellemek için tavsiye edilen doksorubisin dozu hayat boyu 450 mg/m<sup>2</sup>'dir.<sup>88</sup>

Hedef lezyonun vaskülaritesi ve boyutu küreciklerin çapını belirlerken göz önünde bulundurulması gereken genel kuraldır. Büyük kürecikler, küçük küreciklerden daha yavaş hızla doksorubusin salarlar. Fakat küçük kürecikler, lezyona bitişik KC dokusuna daha zararlı olabilir. Bu yüzden kürecik çaplarının seçiminde her hasta için esnek kombinasyonlar kullanmak gereklidir. Büyük çaplar, küçük çaplara nazaran daha uzun yükleme zamanına gerek duyar.<sup>85</sup>

DC Bead veya geleneksel yöntemlerle olsun, TAKE'de temel mekanizma tümör iskemisi oluşturmaktır. İki tedavi yöntemi de afferent arteriyel dalları korurken, tümör kanlanmasını önlemeyi amaçlar. Selektif ya da süperselektif embolizasyon işlemi, tümörde lokal iskemiye neden olurken, tümör komşuluğundaki sağlam KC dokusunu korur. Geleneksel TAKE'de iskemi etkisi, Lipiodol ile geçici portal venül obliterasyonu sağlanarak artırılır.<sup>84</sup> DC Bead'in kemoterapatik ajanları tümör içerisine taşıyarak, dağıtılma ve embolize etme imkanı sağlayan bu kimyasal yapısı, yeni yöntemlerin geliştirilmesine olanak sağlar.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Şubat 2007-Nisan 2010 tarihleri arasında Doksorubisin yüklenen mikrosferler (DC-Bead) ile kemoembolizasyon uygulanan 45 hasta dahil edildi. Hastaların 39'u (% 86,7) erkek, 6'sı (% 13,3) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 59,7 (min: 14, max: 77) idi. Çalışma, hastaların kaydedilmiş verileri kullanılarak retrospektif yöntemle gerçekleştirildi. Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde tutulan kayıtlar ile hastaların hastane dosyaları üzerinden alınan bilgiler dışında, hasta ya da hasta yakınlarına telefon ile ulaşılarak sağkalım bilgileri elde edildi. Bütün hastaların tedavi öncesi yaşları, cinsiyetleri, etiyolojik faktörleri, semptomları, kan değerleri kayıt edildi. Radyolojik incelemeler (US, Üç fazlı BT ve/veya Dinamik MR) ışığında kitlenin, boyutu, sayısı, lokalizasyonu, portal ven invazyon durumu, asit varlığı değerlendirildi. Portal invazyon şüphesi olan olgulara ek olarak RDUS incelemesi yapıldı. Tedavi açısından kontrendikasyonlar; Ana portal vende invazyon, hepatik ensefalopatisi, aktif enfeksiyon, biliyer obstrüksiyon, KC dışı kontrolsüz metastaz, Child-Pugh C grubu KC yetmezliği, bilirubin  $>3$  mg/dL, trombosit  $<50000/\text{mm}^3$ , beyaz küre  $<3000/\text{mm}^3$ , PTZ  $>2,5$  kat, kardiyak ejeksiyon fraksiyonu  $<50\%$ , hepatofugal akım ve portosistemik şant olarak kabul edildi. Bu bilgilere göre hastaların KC fonksiyon ve rezervleri Child-Pugh sınıflamasına göre A, B ve C olarak gruplandırıldı. Tedavi planlanırken BCLC Evreleme Sistemi kullanıldı.

Hastalarımıza benzer teknik ve protokoller ile doksorubisin yüklenen mikrosferlerle TAKE işlemi uygulanmıştır. Buna göre en az 8 saat açlık sonrası kliniğimize gelen tüm hastalara TAKE öncesi rutin tanısal abdominal aortografi, çölyak ve SMA arteryografi, gerekirse interkostal, frenik, mamarian arteryografi uygulanarak, normal vasküler anatomi, varsa vasküler varyasyonlar, tümörün beslendiği vasküler yapılar ve tümörün vaskülarizasyonu ve besleyen damarların durumu, varsa tümör içi arteriovenöz şantlar açısından değerlendirme yapıldı. Arteryografi işlemleri selektif ve süperselektif olarak gerçekleştirildi. Selektif arteryografide aortadan çıkan dalların proksimaline kateter yerleştirildikten sonra görüntü alınırken, süperselektif arteryografide distal segmenter dallara mikrokateterler yerleştirilerek ve daha ayrıntılı görüntüler elde edilebilir. Anjiyografi ve embolizasyon işlemi AdvantX LCA+DLX® (GE Medical Systems, USA) marka DSA cihazı ile yapıldı. Lokal saha temizliği ve

anestezi işleminden sonra Seldinger tekniğiyle, bir kontrendikasyon olmadıkça sağ ana femoral arterden giriş yapıldı. 5 veya 6 F introduser yerleştirildikten sonra 4 veya 5F Pigtail kateter (Medi-tech, Boston Scientific Corporation, USA) ile abdominal aortografi ve daha sonra Cobra veya Simmons (Glidecatheter, Terumo Europe, Leuven, Belgium) kateterler ile selektif arteryografi işlemleri yapıldı. Koaksiyel yöntemle 5-6 F diagnostik kateter içerisinden 2,7F hidrofilik mikrokater ve kılavuz tel seti (Progreat mikrokater Terumo) kullanılarak süperselektif arteryografi ve kemoembolizasyon işlemi gerçekleştirildi. Embolizasyon işleminde, doksorubisin yüklü mikrosferler (DC Bead) kullanıldı. Bir mikrosfer flakonuna 50 mg doksorubisin yüklenebilmektedir. Hastalara kullanılan doksorubisin dozu 15 ila 100 mg olup, kullanılan mikrosfer boyutları 100-300 µ, 300-500 µ 500-700 µ idi. Mikrosfer boyutları tümör boyutu ve sayısına göre belirlendi.

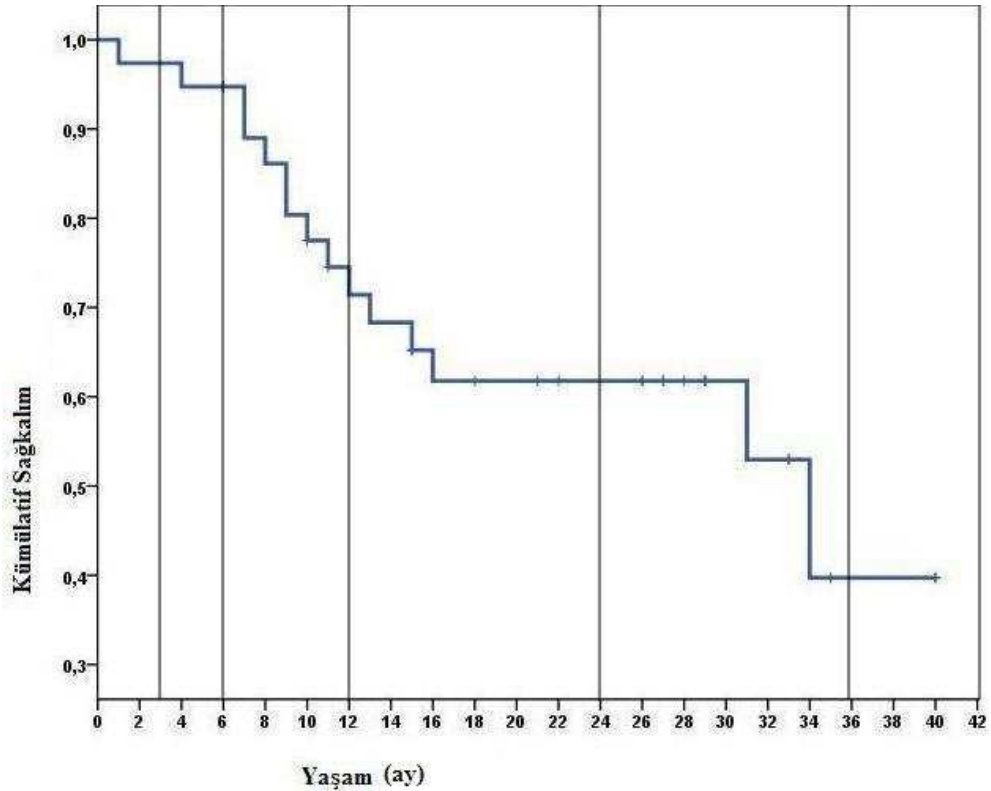
Doksorubisin yüklü mikrosferleri kullanılabilir hale getirmek için sırasıyla şu standart işlemler uygulandı. 2 ml steril su 50 mg doksorubisin bulunan flakona enjekte edilerek homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Mikrosferlerin bulunduğu diğer flakondan ince iğneli bir enjektörle mümkün olduğunca üstündeki serum fizyolojik çekildi. Daha sonra doksorubisin karışımı bir enjektöre çekilerek, mikrosferlerin bulunduğu flakona ilave edildi. Karışım hafifçe çalkalandıktan sonra mikrosferler kırmızı renk alıncaya ve solüsyon renksiz hale gelinceye (doksorubisin kürelere yükleninceye) kadar beklendi. Bekleme süresi 100-300 µ'luk mikrosferler için en az 20 dakika, 300-500µ'luk olanlar için 40, 500-700µ'luklar için 75 dakikaydı. Son olarak kullanmadan önce doksorubisin yüklü mikrosferler eşit miktardaki % 50 serum fizyolojik ile % 50 suda eriyen 300'lük noniyonik iyotlu kontrast madde karışımına eklenerek uygulamaya geçildi. Embolizasyon işlemi diagnostik anjiyografiyi takiben yapıldı. Tümör/tümörleri besleyen arterlere selektif girilerek embolizasyon işlemi yapıldı. Embolizasyon işlemi tümör devaskülerize olana ve tümörü besleyen arterde staz oluşuncaya kadar devam edildi. Genellikle embolizasyon işlemi doksorubisin taşıyan mikrosferlerle tamamlandı. İşlem sonrası cerrahi rezeksiyon düşünülen hastalarda mikrosferlere ilave olarak PVA partikülleri, histoakril veya metalik koiller gibi diğer embolizanlar da kullanarak total ve kalıcı oklüzyon sağlandı. Embolizasyon işlemi sonrasında rutin anjiyografi sonrasında, KC enzim takibi, böbrek fonksiyon takibi, bol hidrasyon, 5 gün süreyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi önerildi. Embolizasyon

işleminde sonra, tedavinin etkinliği birinci, üçüncü, altıncı ayda ve birinci yılda dinamik MR veya BT tetkikleri ile RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterlerine göre değerlendirildi. Tedaviye cevap, tam nekroz, parsiyel nekroz, değişiklik yok ve eskiye göre progresyon şeklinde sınıflandırıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın 41'nin dosya bilgilerine ulaşılmış olup, bunlardan 38'ine telefonla ulaşılarak, yaşam durumları hakkında bilgi alınabilmıştır. Takip süresi ortalama 18,9 ay (1-40 ay) idi. Çalışma bitim tarihinde 15 hasta (% 39,5) exitus olup, 23 hasta (% 60,5) sağ ve takiplerine devam etmekteydi.

Hastalar yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, boyut ve sayısı, etken, TAKE seans sayısı, tedaviye yanıtı, vasküler invazyon durumu, uygulanan ek tedavi, AFP değerleri, Child-Pugh sınıflaması, Okuda ve BCLC Evreleme Sistemlerine göre gruplandırılmış, yaşam analizleri yapılmış ve sonuçları tablo 3 ve 4'de verilmiştir. Yaşayan grupta en uzun takip süresi 40 ay iken, exitus olan hasta grubunda 34 ay idi. Kümülatif sağkalım oranları 3 ay, 6 ay, 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıl için sırasıyla % 97,4, % 94,7, % 74,5, % 61,8 ve % 39,7 olarak saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Genel sağkalım oranları

**Tablo 4. Hastaların Özelliklerine Göre Gruplandırılması**

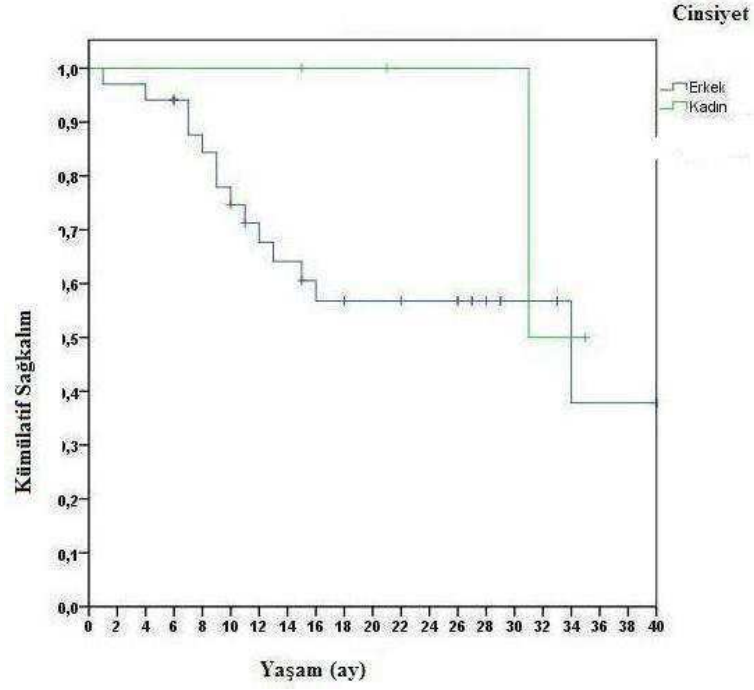
		Sayı	%
Cinsiyet	E	39	86,7
	K	6	13,3
Etken	HBV	20	48,8
	HCV	11	26,8
	B+C	2	4,9
	Bilinmeyen	8	19,5
Okuda Evreleme Sistemi	I	25	61
	II	16	39
BCLC Evreleme Sistemi	A1	4	9,8
	A2	5	12,2
	A4	1	2,4
	B	24	58,5
	C	6	14,6
	D	1	2,4
Child-Pugh	A	28	68,3
	B	12	29,3
	C	1	2,4
Seans	1	31	68,9
	2	6	13,3
	3	5	11,1
	4	3	6,7
AFP (ng/ml)	<400	31	73,8
	>400	11	26,2
Cevap	Tam cevap	13	31
	Parsiyel cevap	21	50
	Stabil	2	4,8
	Progresyon	6	14,3
Portal İnvazyon	VAR	5	11,9
	YOK	37	88,1
Boyut (cm)	<5	14	37,4
	5-10	11	25,9
	>10	11	15,4
Ek Tedavi	Sadece TAKE	33	73,3
	+ Cerrahi	8	17,7
	+ Perkütan	4	8,9



**Tablo 5. Yaşam Analizi**

	Sayı	OSS(ay) $\pm$ SH	Median	% 95 GA	p	
Cinsiyet	E	39	27,75 $\pm$ 2,7	34	3,03-65	0,188
	K	6	33 $\pm$ 1,4	31	-	
Etken	HBV	20	23,3 $\pm$ 3,6	16	0-37,5	<0,001
	HCV	11	27,5 $\pm$ 2,86	31	8,1-53,9	
	B+C	2	4	4	-	
	Bilinmeyen	8	28,2 $\pm$ 4,3	-	-	
Okuda Evreleme Sistemi	I	25	32,02 $\pm$ 2,7	-	-	<0,001
	II	16	14,4 $\pm$ 3,36	10	5,2-14,8	
BCLC Evreleme Sistemi	A	10	36,8 $\pm$ 2,75	-	-	0,125
	B	24	22,4 $\pm$ 3,5	16	0-34,8	
	C+D	7	24,14 $\pm$ 5	31	-	
Child-Pugh	A	28	30,5 $\pm$ 2,75	-	-	0,001
	B	12	12,85 $\pm$ 3,4	10	7,5-12,5	
	C	1	-	-	-	
AFP (ng/ml)	< 400	31	28,4 $\pm$ 2,9	34	6,8-17,1	0,87
	>400	11	18,7 $\pm$ 4,57	12	11,3-56,7	
Portal İnvazyon	VAR	5	25,75 $\pm$ 6,4	34	0-68,9	0,654
	YOK	37	26,3 $\pm$ 2,8	31	-	
Boyut	< 5	11	37,7 $\pm$ 2,17	-	-	0,001
	5-10	11	25,8 $\pm$ 4,7	34	3,3-64,7	
	>10	11	15,4 $\pm$ 33,4	9	7-11,1	
Ek Tedavi	TAKE	33	24,4 $\pm$ 3	31	0-64,8	0,333
	+ Cerrahi	8	29 $\pm$ 3,7	-	-	
	+ Perkütan	4	28,3 $\pm$ 5,4	-	-	

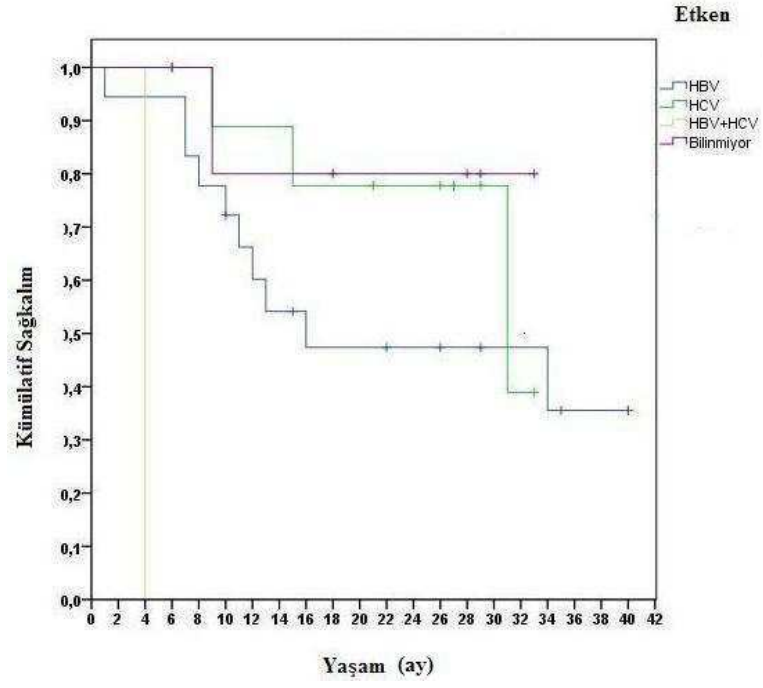
Hastaların cinsiyetlerine göre yapılan değerlendirmede, erkeklerde ortalama yaşam süresi 25,75 ay, kadınlarda 33 ay bulunmuş olup, yaşam süreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,188) (Şekil 4).



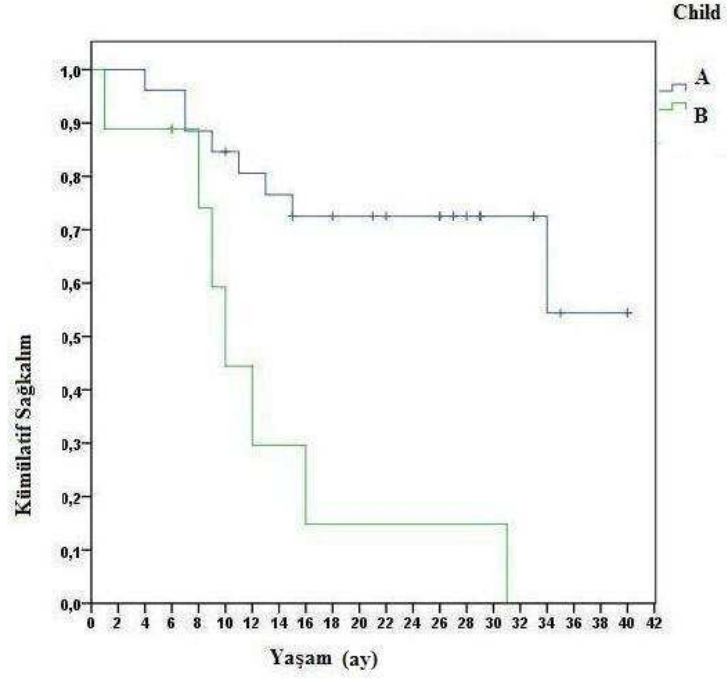
Şekil 4. Cinsiyete göre sağkalm süreleri

Etiyolojik etkene göre yapılan değerlendirmede, HBV, HCV, HBV+HCV ve etiyolojik ajan bilinmeyen hasta gruplarında, ortalama sağkalm süreleri sırasıyla, 23,3, 27,5, 4 ve 28,2 ay olarak bulunmuş olup, HBV+HCV pozitifliği olan grupta yaşam süresi anlamlı derecede kısa bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Şekil 5).

Child-Pugh sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede, Child-Pugh A hastalarda ortalama 30,5 ay, Child-Pugh B hastalarda ortalama 12,9 ay yaşam süresi izlenmiş olup C gurubu hasta sayısı sadece 1 olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır. A ve B grupları arasında yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ) (Şekil 6).

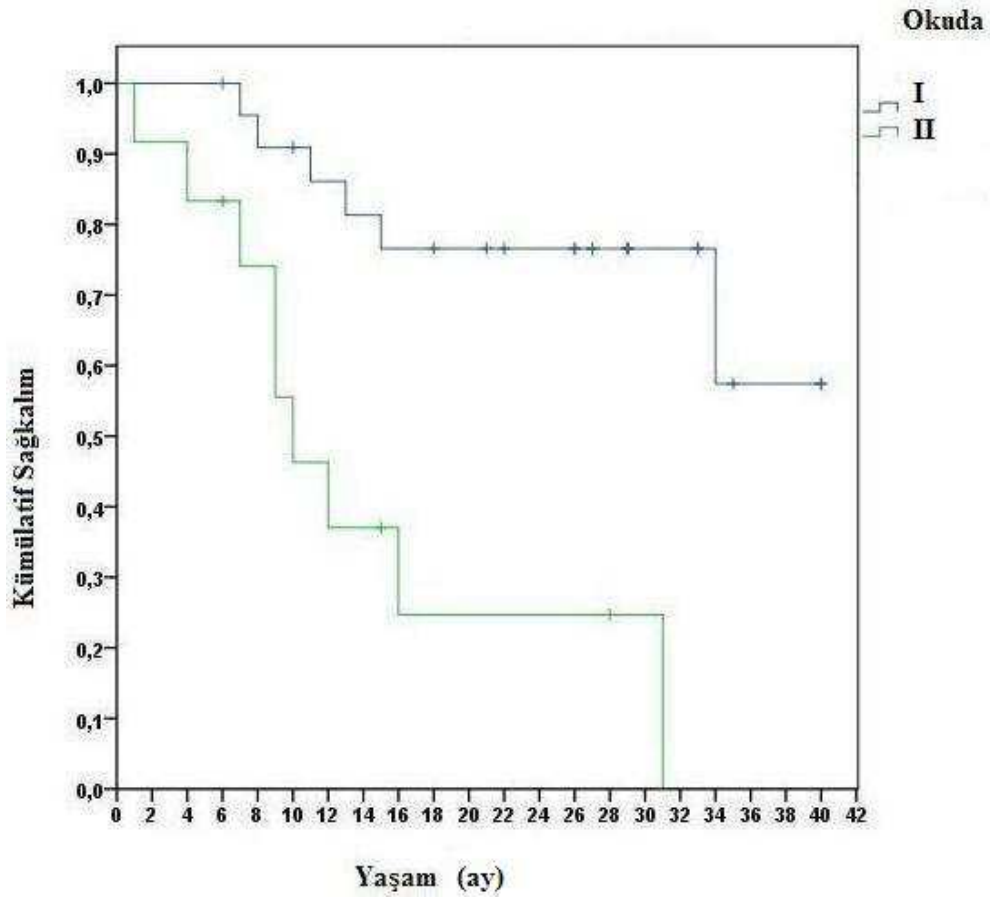


Şekil 5. Etiyolojik etkene göre sağkalım süreleri



Şekil 6. Child-Pugh sınıflamasına göre sağkalım süreleri

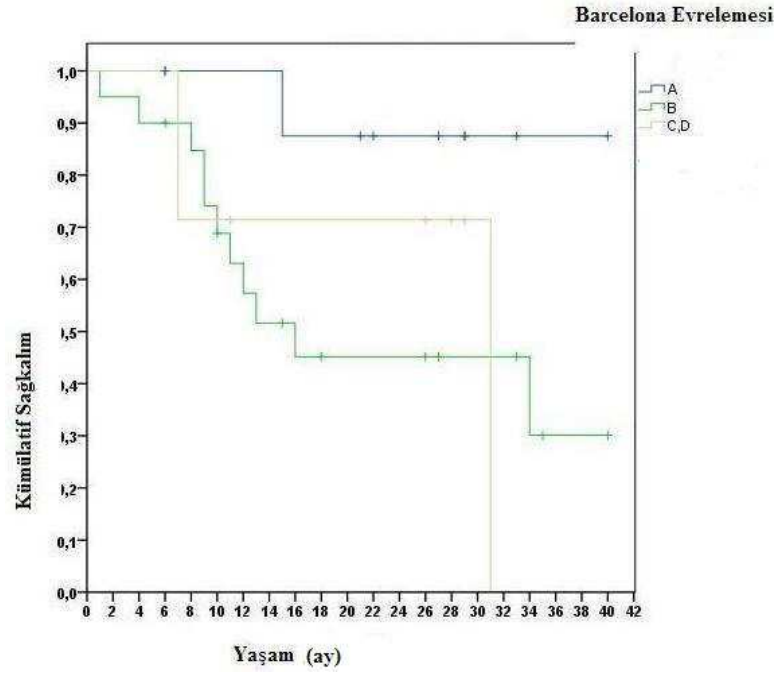
Okuda Evre I olan hastalarda 32 ay, Evre II olan hastalarda 14,4 ay ortalama sağkalım süresi saptanmış olup, sağkalım süreleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Şekil 7).



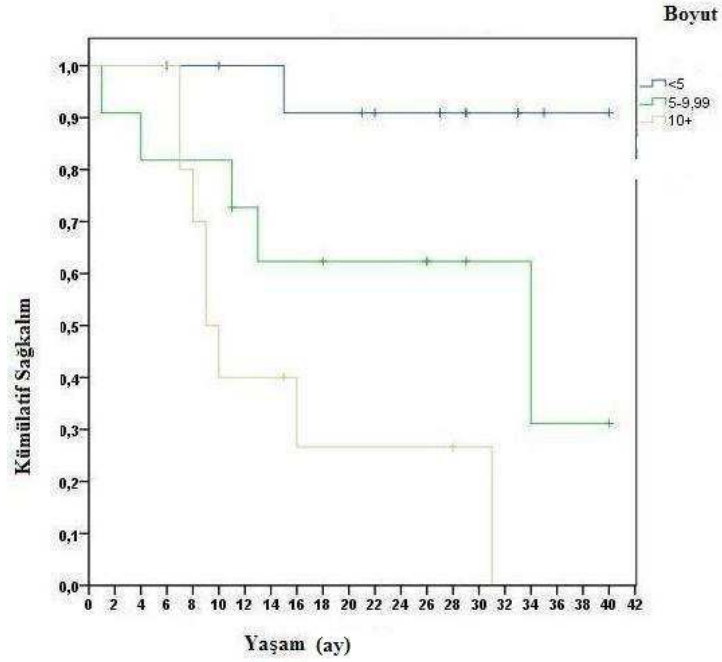
Şekil 7. Okuda Evreleme Sistemine göre sağkalım süreleri

BCLC Evreleme Sistemine göre hastalar, istatistiksel çalışmanın yapılabilmesi için yeterli hasta sayısına sahip gruplar oluşturabilmek amacıyla, A, B, C+D şeklinde sınıflandırılmış, ortalama yaşam süreleri sırasıyla 36,9, 22,4 ve 24 ay olarak bulunmuş olup, gruplar arasında anlamlı fark gösterilememiştir ( $p=0,132$ ) (Şekil 8).

Kitleler, boyutlarına göre  $<5$  cm, 5-10 cm ve  $>10$  cm şeklinde sınıflandırılarak, sağkalım süreleri sırasıyla ortalama 37,7, 25,8 ve 15,4 ay olarak bulunmuş olup, sağkalım süreleri arasındaki farklar anlamlıdır ( $p=0,001$ ) (Şekil 9).



**Şekil 8. BCLC Evreleme Sistemine göre sağkalm süreleri**

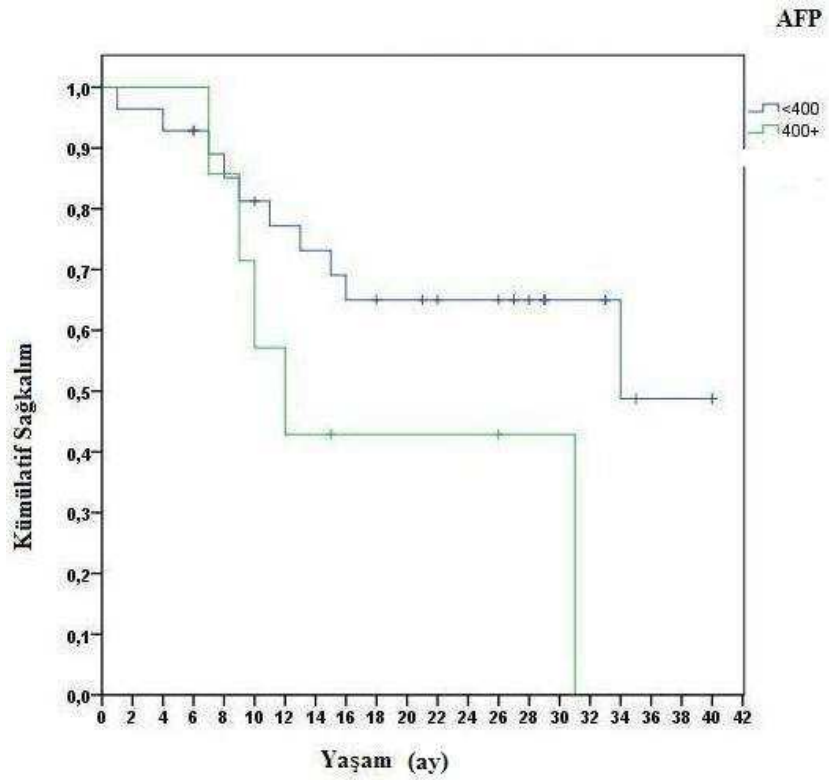


**Şekil 9. Kitle boyutuna göre sağkalm süreleri**

Hastaların AFP değerleri <400 ng/ml ve >400 ng/ml olarak gruplandırılmış ve sırasıyla ortalama sağkalm süreleri 28,4, 18,7 ay bulunmuş olup, aralarında anlamlı fark gösterilememiştir (p=0,087) (Şekil 10).

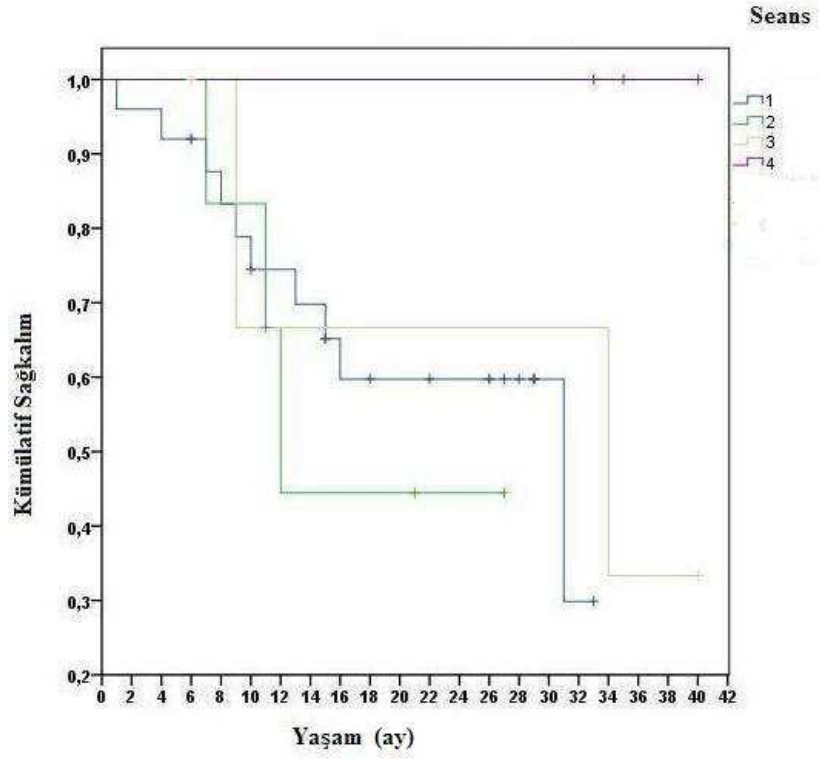
31 hastaya 1, 6 hastaya 2, 5 hastaya 3, 3 hastaya 4 olmak üzere toplam 70 seans TAKE işlemi uygulanmış olup, seans sayıları ile sağkalım süreleri arasında ilişki bulunamamıştır ( $p=0,290$ ) (Şekil 11).

Portal invazyon olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 25,8 ay, olmayanlarda 26,3 ay olarak bulunmuş olup, aralarında anlamlı ilişki gösterilememiştir ( $p=0,935$ ) (Şekil 12).

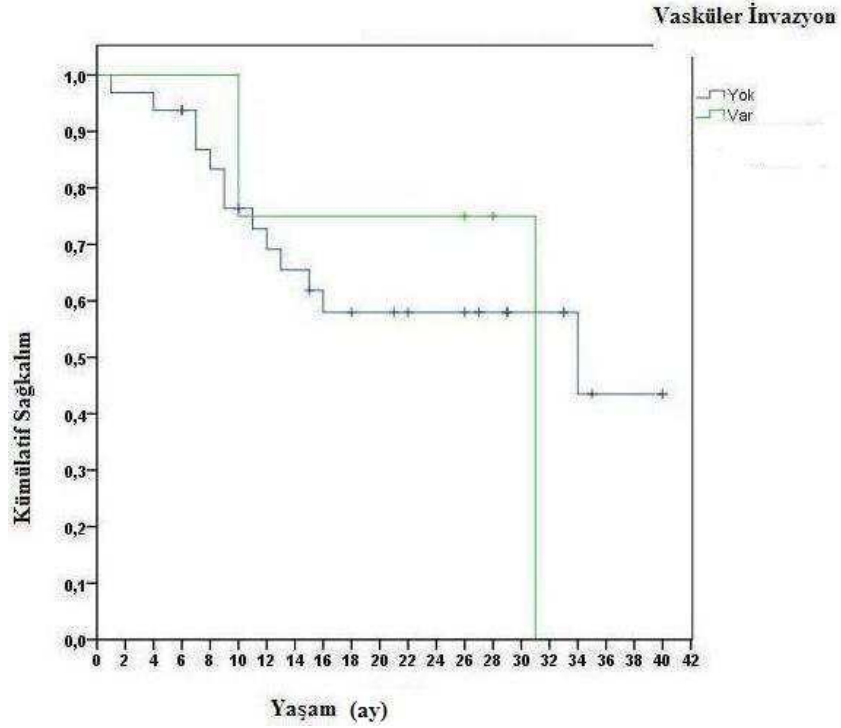


Şekil 10. Serum AFP değerlerine göre sağkalım süreleri

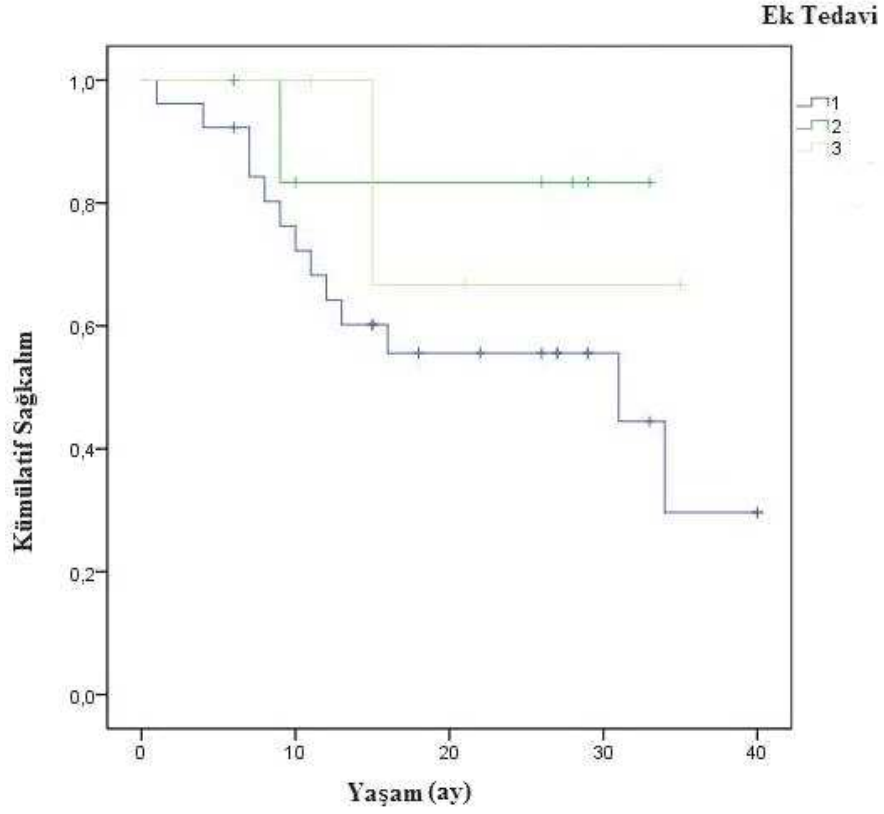
Sadece TAKE yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 24,4, ek olarak cerrahi tedavi uygulananlarda 29, ek olarak PEE veya RFA uygulanan hastalarda ise 28,3 ay olarak bulunmuş, süreler arasında anlamlı fark gösterilememiştir ( $p=0,333$ ) (Şekil 13).



Şekil 11. Uygulanan seans sayısına göre sağkalım süreleri



Şekil 12. Vasküler invazyon durumuna göre sağkalım süreleri

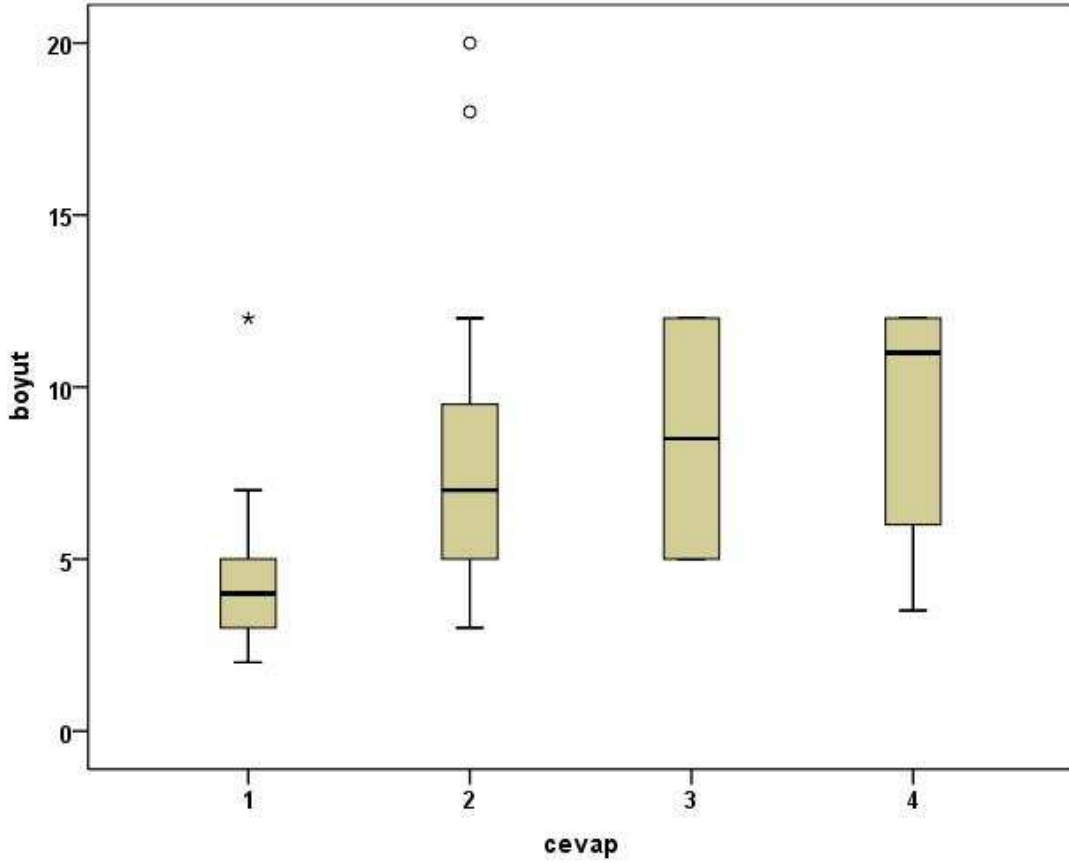


1: Sadece TAKE 2: Ek olarak cerrahi tedavi 3: Ek olarak perkütan ablasyon tedavisi

**Şekil 13. Uygulanan ek tedavilere göre sağkalım süreleri**

TAKE yapılan hastalardan 13'ünde (% 31) total nekroz görülürken, 9 hastada (% 69,2) tek seans yeterli olmuştur. Geri kalan 4 hastanın (% 30,8) 1'inde (% 7,7) 2, 1'inde 3 ve 2'sinde (% 15,4) 4 seans işlem yapmak gerekmiştir. Hastaların 21'inde (% 50) parsiyel nekroz görülmüşken, 2 hastada (% 4,8) değişiklik gözlenmemiştir. Hastaların 6'sında (% 14,3) ise progresyon izlenmiştir. Uygulanan seans sayısı ile nekroz oranları arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir ( $p=0,666$ ). Küçük tümörlerde total nekroz daha yüksek oranda gözlenirken, boyut arttıkça tedaviye cevap oranı azalmaktadır. Boyut ile tedaviye cevap arasındaki ilişki Şekil 14'de gösterilmiştir.



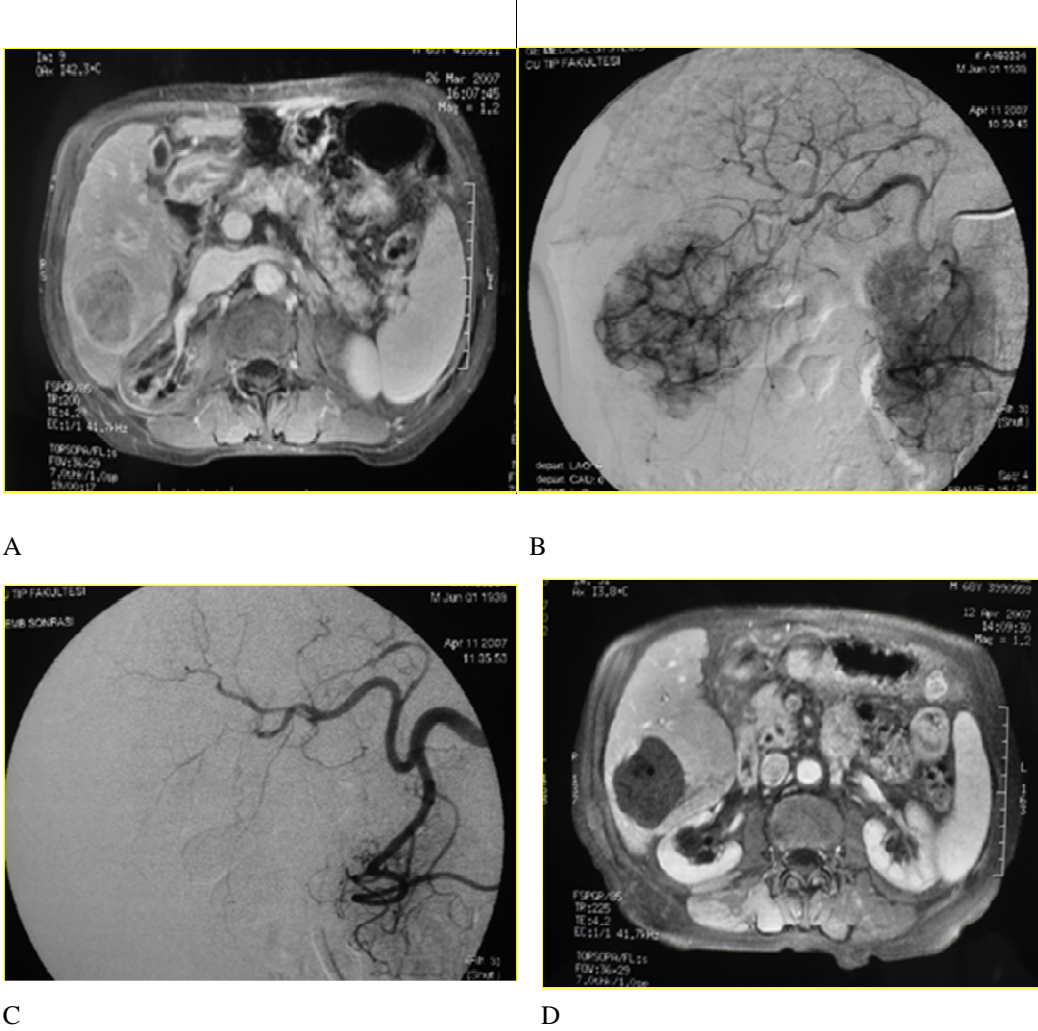


**Şekil 14. Tümör boyutu-Tedaviye cevap ilişkisi 1. Tam cevap 2. Parsiyel cevap 3. Stabil 4. Progresyon**

Hastalarımızda, işlem sonrasında, KC absesi, kolesistit, KC enfarktı, hemoperitonium gibi major komplikasyonlar izlenmemiş olup, ateş, ağrı, bulantı, kusma gibi minör komplikasyonlar % 70-80 oranında izlenmiştir. İşleme bağlı mortalite gözlenmemiştir. İşlem öncesinde, tüm hastalarımızda bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altında olup, işlem sonrasında gerek bilirubin düzeylerinde, gerekse KC enzimlerinde anlamlı artışlar izlenmemiştir.

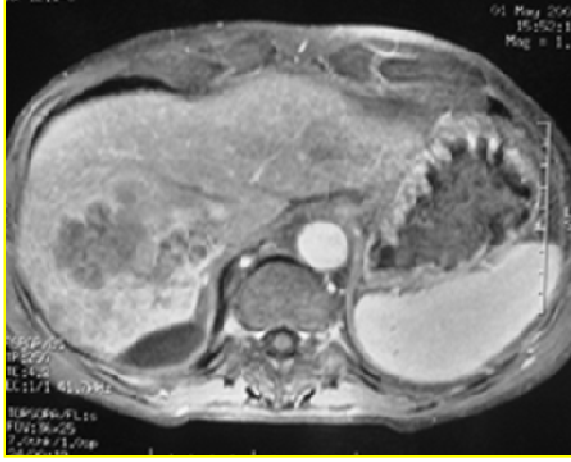
## OLGULAR

OLGU 1:

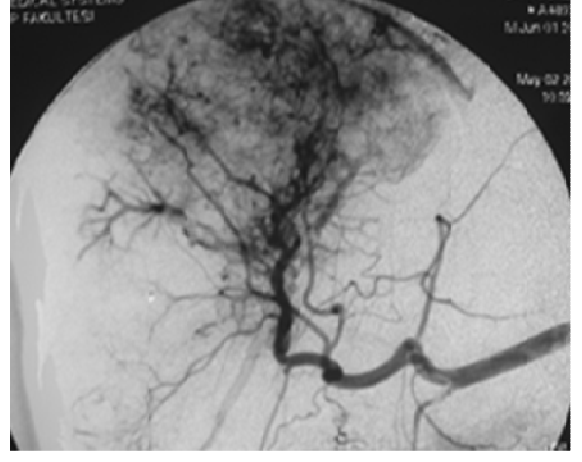


**Şekil 15.** 65 yaşında erkek, BCLC Evre B grubu. A. T1 ağırlıklı kontrastlı MR tetkikinde venöz fazda washout ve kapsül kontratlanması gösteren kitle B. Hepatik arteriyografide hipervasküler kitle C. DC Bead TAKE sonrası total devaskülarizasyon D. Kontrol MR'da lezyon ön kesiminde periferik kontrast tutan odağı olan nekroze lezyon, kısmi cevap

OLGU 2:



A



B



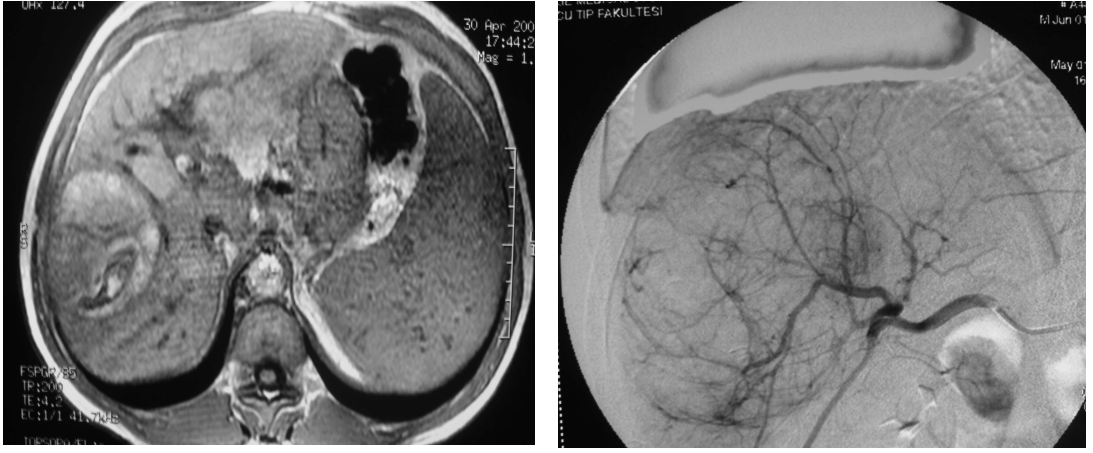
C



D

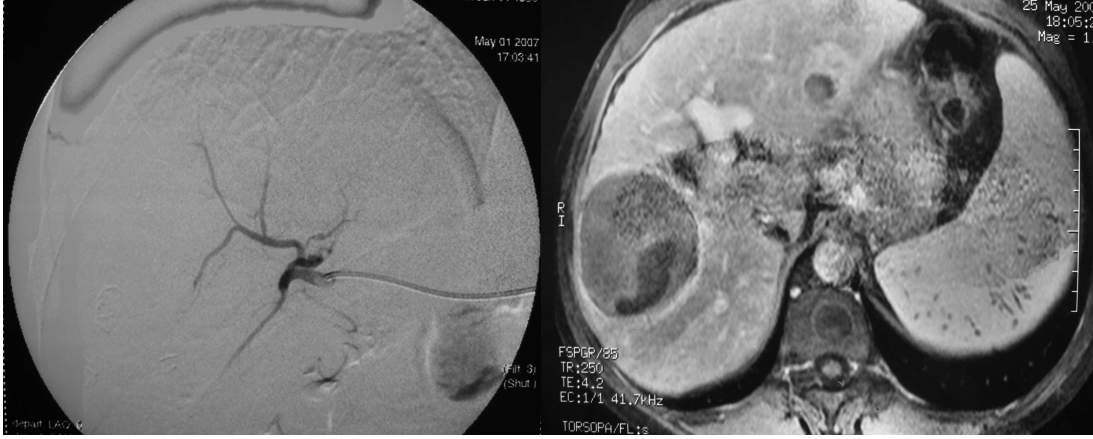
Şekil 16. 62 yaşında erkek, BCLC Evre B grubu hasta A. T1 ağırlıklı kontrastlı MR tetkikinde, heterojen kontrastlanma gösteren, düzensiz sınırlı segment 7 yerleşimli kitle B. Hepatik arteriyografide hipervasküler kitle C. DC Bead TAKE sonrası total devaskularizasyon D. Kontrol MR tetkikinde lezyonda kısmi nekroz

OLGU 3:



A

B

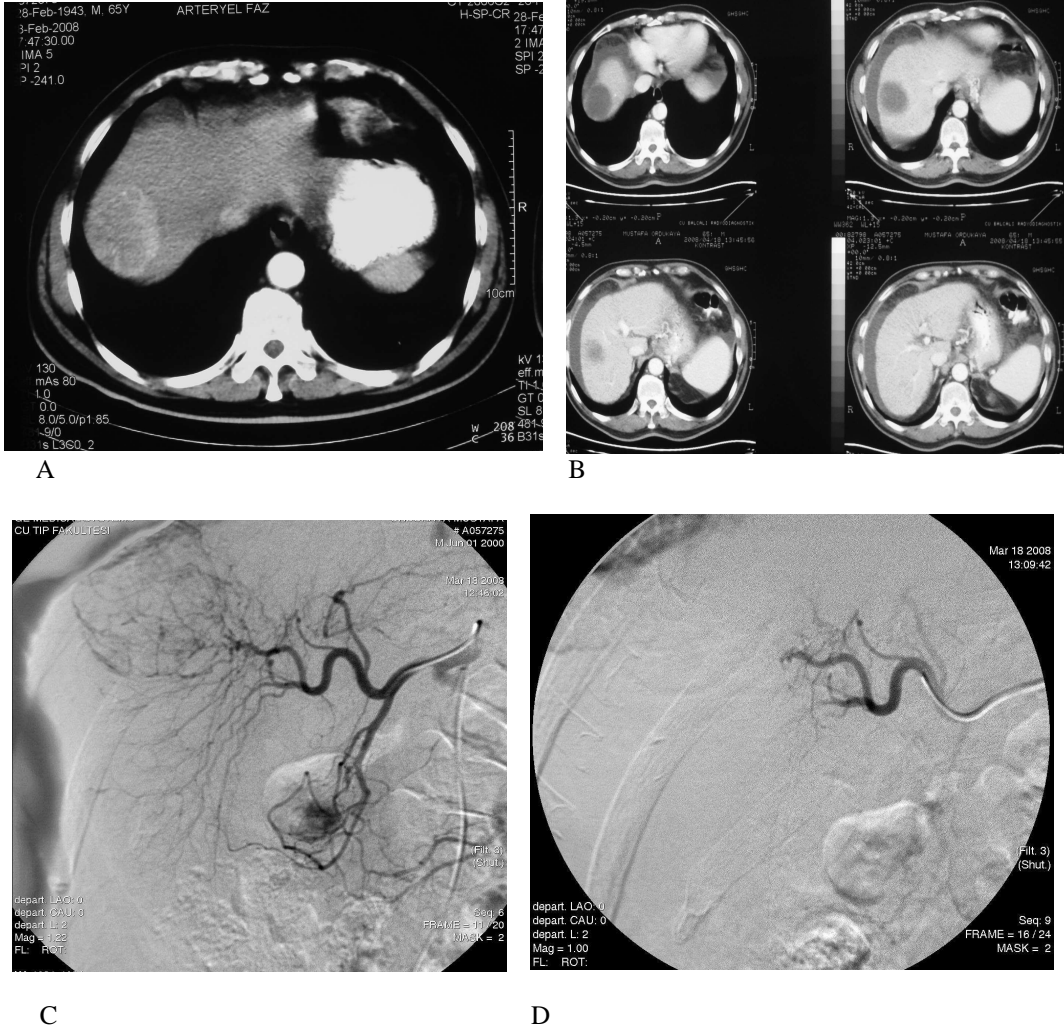


C

D

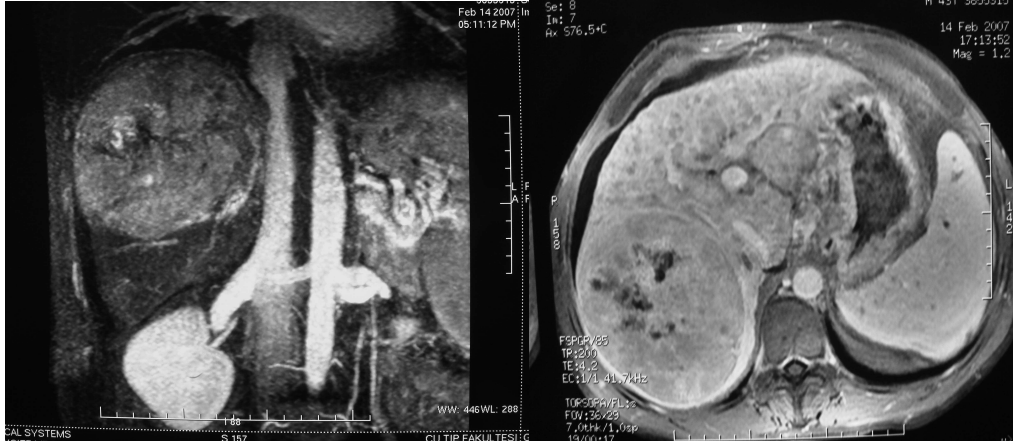
**Şekil 17.** 51 yaş erkek hasta, sağ lobda 5 cm'lik vasküler kitle mevcut A. İşlem öncesi T1 ağırlıklı kontrastlı MR B, C. Embolizasyon öncesi ve sonrası anjiyografik görüntüler D. Embolizasyon sonrası kısmi nekroz

OLGU 4:



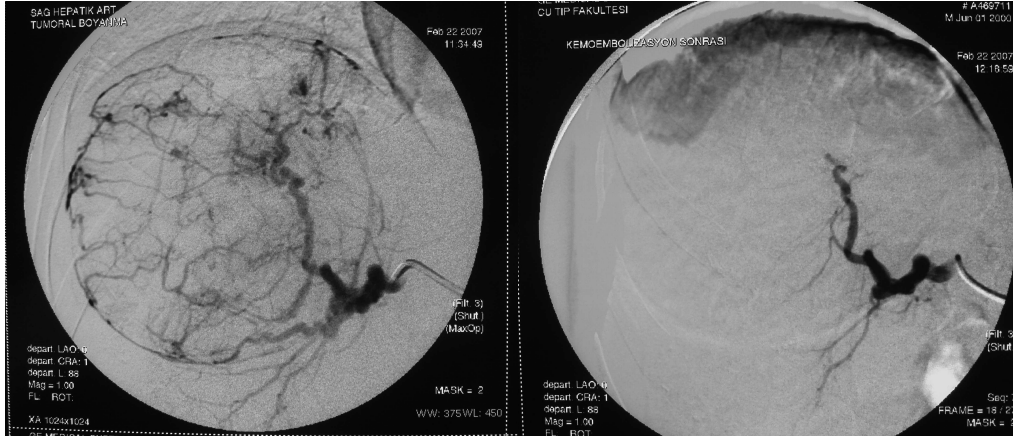
Şekil 18. 65 yaş, erkek, BCLC Evre B, segment 7-8 düzeyinde hipervasküler kitlesi olan hasta, embolizasyon sonrası total nekroz A. İşlem öncesi BT B. İşlem sonrası BT C. Lezyonun embolizasyon öncesi anjiyografik görüntüsü D. Embolizasyon sonrası total devaskülarizasyon

OLGU 5:



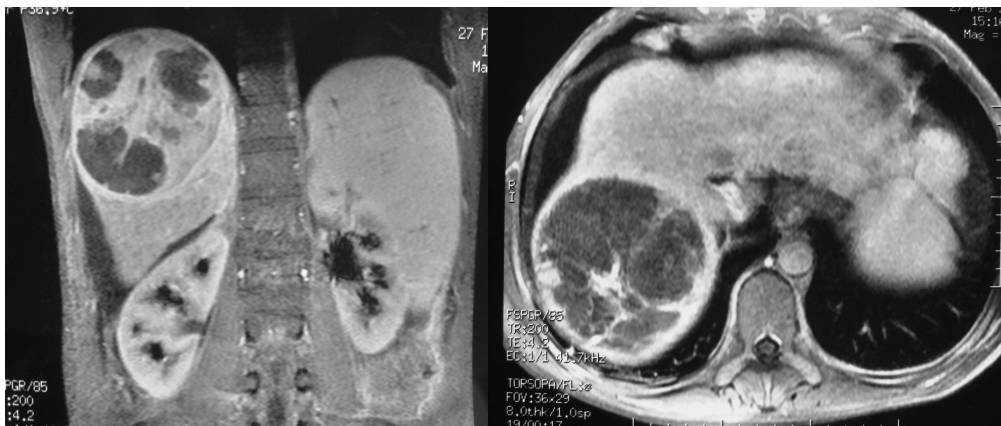
A

B



C

D



E

F

Şekil 19. 42 Yaşında erkek, segment 6-7 yerleşimli 12 cm'lik kitle A, B. Embolizasyon öncesi kontrastlı T1 Ağırlıklı MR görüntüleri C, D. Embolizasyon öncesi ve sonrası anjiyografi görüntüleri E, F. İşlemden sonra kontrol koronal ve aksiyel kontrastlı MR tetkiklerinde kısmi nekroz izleniyor.

OLGU 6:



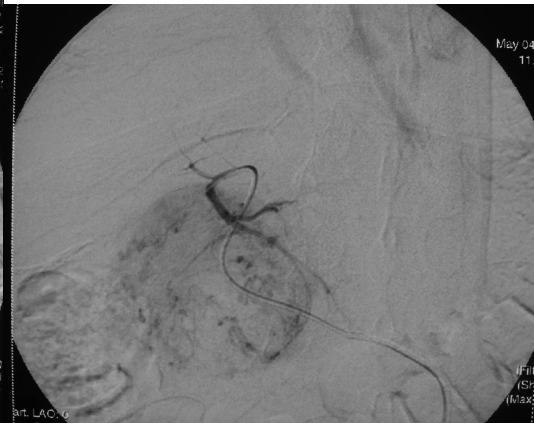
A



B



C



D



E



F

**Şekil 20.** 65 Yaşında erkek, sol lobda 7 cm'lik kitlesi olan BCLC Evre B hasta A, B.MR'da sol lobda hipervasküler kitle izleniyor C. Selektif anjiyografide belirgin kitle kontrastlanması izlenmiyor. D. Süperselektif anjiyografide sol lobda hipervasküler kitle belirgin şekilde izlenebiliyor. E, F. Embolizasyon sonrasında total devaskülarizasyon

## 5. TARTIŞMA

HSK, tüm dünyada mortalitesi en yüksek kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. Tedavi almamış 229 HSK hastasında, Okuda ve ark.'larının geriye dönük olarak yaptıkları çalışmada, ortalama sağkalım süresi 1,6 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Okuda Evreleme Sistemine göre ortalama sağkalım süresi Evre I için 8,3 ay, Evre II için 2,0 ay ve Evre III için 0,7 aydır. Bir yıllık sağkalımlar sırasıyla Evre I için % 35, Evre II için % 10 ve Evre III için % 0 olarak bulunmuştur.<sup>89</sup> Yeung ve ark.'larının yaptığı geriye dönük çalışmada, yalnızca semptomatik tedavi alan 106 HSK hastasının ortalama sağkalımı 3 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık sağkalım Evre I için 5,1, Evre II için 2,7, Evre III için 1 ay olarak saptanmıştır. Büyük tümör (>5 cm) ve vasküler invazyon varlığının sağkalım süresini kısalttığı bildirilmektedir.<sup>90</sup> HSK tanısı genellikle ileri evrelerde konur ve ileri evrelere kadar KC'de sınırlı kalır. Tedavi için patolojik tanı şart değildir. KKH'si olanlarda, serum AFP yüksekliği ve tipik radyolojik bulgular tanı için yeterlidir. Ancak şüphe halinde patolojik tanıya gidilmelidir. En iyi küratif tedavi seçeneği cerrahidir, ancak tanı konulduğunda hastaların ancak % 10-30'u küratif rezeksiyon veya transplantasyon için uygundur. Tümörün multisentrik olması, ekstrahepatik metastazlar, erken vasküler invazyon, eşlik eden ileri evre KKH'ye bağlı komorbiditeler nedeniyle cerrahi tedaviye uygun hasta grubu düşük oranlara inmektedir. Transplantasyon için yeterli donör bulunamaması da bu tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır. Hepatektomi yapılan HSK'lı hastalarda 5 yıllık yaşam süresi % 50'nin üzerindedir. Cerrahi uygulanamayan HSK'lı hastalarda ortalama yaşam süresi 3 ay ve 5 yıllık yaşam süresi % 2'dir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda, sistemik kemoterapinin gerek etkisizliği, gerekse sistemik toksisitesi düşünüldüğünde en uygun tedavi seçenekleri olarak radyolojik tedavi yöntemleri (perkütan veya transkatater yöntemler) karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca bu yöntemler, daha önce cerrahiye uygun olmayan hastaların cerrahi tedavi şansını arttırmaktadır. Perkütan girişimlerden en sık kullanılanı, PEE ve RFA yöntemleridir. Bu tedavilerden en eskisi ve en ucuzu olan PEE'nin, çok ağrılı olması, tekrarlayan hemoperitoneuma neden olabilmesi, bazen etanol dağılımının tümör içi septasyon gibi nedenlerle yeterli ve homojen olmayışı, nüks oranının diğer yöntemlere göre yüksek oluşu, 3 cm'den büyük lezyonlarda yeterli etkinliğe sahip olamaması kullanımını sınırlamaktadır. Bunlara rağmen, KC rezervi iyi



olmayan, genel durumu bozuk ve 3 cm ve altında tümör boyutu olan hastalarda uygulanabilir bir yöntemdir ve TAKE ile kombine edildiğinde tedavi etkinliğini arttırmaktadır.

RFA, cerrahiye uygun olmayan hasta grubunda yaygın olarak kullanılan, daha az invaziv, tekrarlanabilir ve düşük komplikasyon ve nüks oranına sahip etkili bir yöntemdir. Randomize çalışmalarla tümörde total nekroz oranının ve buna paralel olarak tedavi başarısının PEE'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Hiraoka ve ark.'ları 3 cm'den küçük tümörü olan ve RFA uygulanan 105 hasta ile 3 cm'den küçük tümörü olan ve cerrahi rezeksiyon yapılan 59 hastanın sağkalım sürelerini karşılaştırmışlar 3 yıllık sağkalım oranını % 87,8 ve % 91,4, 5 yıllık sağkalım oranını % 59,3 ve % 59,4 olarak bulmuşlardır. Tümörlerin yaklaşık % 25'i, diyafragma, hilusa veya safra kesesine yakın olmaları nedeniyle RFA için uygun değildir. Ayrıca Heat Sink etkisi de tedavi başarısını sınırlayıcı bir etkidir.

TAKE cerrahi tedavisi mümkün olmayan hastalar için en çok kullanılan tedavi yöntemidir. KC'in ikili kanlanma sistemi ve HSK'nın % 90-95 oranında hepatik arterden beslenmesi bu tedavi yöntemine imkan sağlamaktadır. Bu bilgiler HSK tedavisinde yeni bir dönemi başlatmış, transarteriyel tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Önceleri sadece arteriyel embolizasyon veya intraarteriyel kemoterapi tek başlarına denenmiş, daha sonra Lipiodol'ün, tümör tarafından uzun süre tutulduğunun anlaşılmasıyla kemoterapik maddeler için taşıyıcı olarak kullanılması gündeme gelmiştir.<sup>91</sup> Böylece TAKE tedavisinde Lipiodol ile çeşitli kemoterapötik maddelerin emülsiyonu hazırlanarak kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta geleneksel TAKE tedavisinde hasta seçiminde, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde standart bir yaklaşımın olmaması önemli bir sorundu. Hangi hasta gruplarının tedaviye alınacağı, ne kadar kemoterapötik madde kullanılacağı, tedaviye cevabın hangi standartlara göre değerlendirileceği ve takiplerin nasıl yapılacağı gibi konularda standardizasyon olmaması, tedavi protokollerinin oluşturulmasındaki bazı zorluklardı. Bu zorlukları gidermek için evreleme sistemleri ve takip protokolleri geliştirildi. Okuda, CLIP, modifiye TNM ve BCLC Evreleme Sistemi gibi evreleme sistemleri bunlardan en fazla kabul görenleridir. Bu evreleme sistemlerinin eksigi, ya tümörün evrelendirilmesi ya da hastanın klinik durumu ile sınırlı olmasıdır. Buna karşılık bir takım eksikleri olmakla birlikte BCLC Evreleme Sistemi, tümörün özelliği

(boyut-yaygınlık), varolan KKH'nin durumu ve hastanın klinik performansını içermesi nedeniyle hastaya uygun tedavi seçiminde ve hastanın survisini belirlemede en fazla kabul gören evreleme sistemi olmuştur. İki kontrollü randomize çalışma geleneksel TAKE yönteminin hasta sağkalımına olumlu etkisini göstermiştir. Lo ve arkadaşları 80 hasta ile yaptıkları çalışmada TAKE ve kontrol grubu oluşturmuşlardır. TAKE grubuna Lipiodol+cisplatin tedavisi, kontrol grubuna ise semptomatik tedavi ve komplikasyonlara yönelik tedavi yapmışlardır. TAKE tedavisi alan grupta 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım sırayla ; % 57, % 31, % 26, kontrol gurubunda ise 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım sırayla ; % 32, % 11, % 3 olarak hesaplanmıştır. Ölüm riskinin kontrol gurubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir (P=0.006). Llovet ve arkadaşları benzer şekilde 112 hasta ile yaptıkları çalışmada, TAKE gurubuna doksorubisin+lipodol, embolizasyon grubunda gelfoam, kontrol grubunda ise semptomatik tedavi uygulamışlardır. Sonuç olarak TAKE gurubunda 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım % 82 , % 63 ve % 29, embolizasyon grubunda % 75, % 50 ve % 29, kontrol gurubunda % 63, % 27 ve % 17 gibi sonuçlara ulaşmışlardır.<sup>92</sup> Ayrıca tek veya kombine kemoterapötik ve embolizan madde kullanarak yapılan birçok çalışmada 1 yıllık % 90-% 45, 2 yıllık % 66-% 29, 3 yıllık % 65-% 8 arasında değişen sağkalım oranları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda embilizan-kemoterapötik madde kombinasyonunun üstünlüğü gösterilmiştir.<sup>93</sup>

TAKE ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırılmaları kullanılan farklı teknikler, tümör ve hastaların farklı özellikleri nedeni ile kolay değildir. Buna ek olarak bazı çalışmalarda birden fazla embolizasyon yöntemi uygulanırken, başka çalışmalarda da hastalık progresyonu nedeni ile tedaviyi tekrar uygulamak gerekmiştir. DC Bead TAKE yöntemi, standartizasyona imkan sağlayacak özelliklere sahiptir.

DC Bead TAKE, ideal bir embolizasyon yönteminden beklenen düşük serum kemoterapötik madde düzeyi, dolayısıyla düşük toksisite ve yan etki, yüksek tümör içi konsantrasyon, uzun ve kontrollü salınım gibi özelliklerin hepsini taşıyan bir yöntemdir. Varela ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda tedavi sonrasında geleneksel TAKE'de doksorubisin serum seviyelerinin ilk 10 dakikada 10-15 kat fazla olduğunu ve DC Bead TAKE'ye göre 4 kat daha uzun süre kanda kaldığını göstermişlerdir. HSK siroz zemininde geliştiği için, tümörsüz KC dokusunu korumak önemli bir konudur. TAKE işleminden sonra KC enzimlerinde artış olduğu gösterilmiştir.<sup>94</sup> Bir domuz çalışmasında

yüklü küreciklerle tedaviden sonra, 14 gün süre ile AST enziminin yüksek seviyede kaldığı ve tedavi öncesi düzeylere 28 ila 90 günde döndüğü gösterilmiştir. Bunun tersine yüksüz küreciklerle tedavi edilen grupta enzim düzeylerinde hafif bir artış olmuş, 7 günde normal düzeylere döndüğü gözlenmiştir. Enzim düzeylerindeki artış miktarı, küçük küreciklerle tedavi edilenlerde, büyük küreciklerle tedavi edilenlere göre daha fazladır. ALT ve ALP enzimlerinde de artış olmakla beraber artış miktarı bu kadar belirgin değildi. Küçük küreciklerle yapılan embozizasyonda görülen daha yüksek enzim artışına, distal embolizasyonun ve kolletaral akımın kesilmesinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Valera ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, KC fonksiyonlarındaki bozukluğunun hastalar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde Malagari ve ark.'ları da en az 1 ay süren takiplerinde aynı sonuçlara ulaşmıştır. Bilirubin düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.<sup>95</sup> Bizim çalışmamızda tedaviye alınan hastaların tamamında bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altında iken, AST ve ALT değerleri hafif derecede yüksekti. İşlemden sonra, gerek bilirubin düzeylerinde, gerekse diğer KC fonksiyon testlerinde anlamlı artışlar saptanmamış olup, bulgular literatürle uyumludur. Lammer ve ark.'ları geleneksel TAKE'de serum AST ve ALT değerlerinin DC Bead TAKE'ye göre yaklaşık 2 kat fazla arttığını bildirmişlerdir. Hong ve ark.'ları ise çalışmalarında intraarteriyel tedavideki tümör içi doksorubisin seviyesi ile DC Bead tedavisindeki seviyeyi karşılaştırmışlardır. DC Bead tedavisinde tümör içi pik seviye ile intraarteriyel tedavideki pik seviye arasında yaklaşık 2 kat fark olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada intraarteriyel tedavide ilk birkaç saat içerisinde tümörde doksorubisinin temizlendiği, DC Bead yönteminde ise haftalarca kalabildiği gösterilmiştir.

HSK'lı hastaların sağkalım sürelerini etkileyen çok çeşitli faktörler vardır. Bunlar tümöre ait faktörler ile KC rezervine bağlı faktörler olarak sayılabilir. Tümöre ait faktörler; tümör çapının 5 cm'den büyük olması, multinodüler veya diffüz tutulum olması, bilobar olması, KC'in % 50'den fazlasının tutulması, uzak metastaz varlığı ve vasküler invazyon bulunması kötü prognoz göstergesi iken; tek, 5 cm'den küçük tümörlerde prognozun daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>96-98</sup> KC rezervini gösteren faktörler ise serum albumin ve bilirubin değerleri, asit varlığı ve diğer KC enzim seviyeleridir.

Çalışmamızda 1, 2 ve 3 yıllık kümülatif sağkalım oranları sırasıyla % 74,5, % 61,8, % 39,7 olarak bulunmuş olup, literatürde de yakın sağkalım oranları bildirilmektedir. Malagari ve Varela'nın çalışmalarında, sağkalım süreleri, çalışmamızdan biraz daha yüksek bulunmuş olup, bunun nedeninin, bu araştırmacıların çalışmalarına, sadece Child-Pugh A grubu hastaları almaları olduğu düşünülmektedir. Literatür ile çalışmamızın sağkalım süreleri bakımından karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Çalışmamız ile Literatürün Sağkalım Oranlarının Karşılaştırılması**

	Sağkalım oranı	
	12 ay	24 ay
DC Bead TAKE		
Malagari ve ark, 2007	% 98	% 91
Varela ve ark, 2007	% 92,5	% 88,9
Bosnjakovic ve ark, 2008	% 63	% 25
Çalışmamız	% 74,5	% 61,8

Tümör boyutu tedaviye cevabı, dolayısıyla sağkalımı doğrudan etkileyen faktörlerden biridir. Çalışmamızda 5 cm'den küçük olan tümörlerde, diğer gruplara göre, sağkalım süreleri daha uzun bulunmuş olup, yine küçük tümörlerin tedaviye daha iyi cevap verdiği gözlenmiştir. Tedaviye cevap ile sağkalım süreleri arasında, gruplar arasında karşılaştırma yapabilecek yeterli hasta sayıları mevcut olmadığı için doğrudan ilişki gösterilememiş olup, boyut-sağkalım ve boyut-tedaviye cevap ilişkisi düşünüldüğü zaman anlamlı ilişki olduğu sonucunu çıkarmak mümkün ve doğru olacaktır. Garcia ve ark.'ları yaptıkları çalışmada tedaviye tam cevabı % 29,4, parsiyel cevabı % 35,3, stabil cevabı % 23,5 ve progresyonu % 11,7 olarak bulmuşlardır. Ayrıca Lammer ve ark.'ları yaptıkları 102'si DC Bead 110'u geleneksel TAKE olmak üzere toplam 212 hastalık çalışmada, iki grubu tedaviye cevap yönünden karşılaştırmışlardır.<sup>99</sup> Bu çalışmada tedaviye cevap, tam cevap, objektif cevap (tam cevap+parsiyel cevap) ve hastalığı kontrol altına alınanlar (objektif cevap+stabil cevap) şeklinde gruplandırılmış olup, karşılaştırmalar Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Literatür ve Çalışmamızın Tedaviye Cevap Yönünden Karşılaştırılması**

	Tam Cevap	Objektif Cevap	Kontrollü Hastalık
Lammer ve ark. (DC Bead)	% 27	% 52	% 63
Garcia ve ark. (DC Bead)	% 29,4	% 54,7	% 78,2
Çalışmamız (DC Bead)	% 31	% 81	% 85,8
Lammer ve ark (Geleneksel TAKE)	%22	% 44	% 52

Malagari ve Sadick yaptıkları çalışmalarda, TAKE sonrası AFP değerlerinde özellikle ilk seanstan sonra anlamlı düşüşler gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda TAKE sonrası AFP değerleri düzenli olarak takip edilmediği için değerlendirme ve karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda AFP değerleri <400 ng/ml olan grupta ortalama sağkalım süresi 28,4 ay iken, >400 ng/ml olan grupta 18,7 ay olarak bulunmuştur.

KC rezervi, prognozu etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Child-Pugh sınıflaması rezervin belirlenmesinde çok önemlidir. Literatürde ortalama sağkalım süreleri arasında farklı oranlar bildirilmekle beraber, hepsinde Child-Pugh A, B, C arasında istatistiksel olarak sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Yani en iyi sağkalım oranı Child-Pugh A grubu hastalarda, en kötü sağkalım oranı Child-Pugh C grubu hastalarda olup, çalışmamızda da benzer sonuçlar alınmıştır.

Okuda ve BCLC gibi evreleme sistemleri de hastalık prognozu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Çalışmamızda Okuda III hasta bulunmamaktaydı. Okuda I ve II arasında sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılıklar mevcut olup, literatür ile uyumluydu. BCLC Evreleme Sistemine göre hastalarımızı istatistiksel çalışmaya uygun gruplar oluşturabilmek için A, B ve C+D şeklinde gruplandırdık. Evre A'da B ve C+D'ye göre anlamlı uzun sağkalım oranları saptanırken, B ve C+D evrelerinde anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Portal ven invazyonu diğer bir önemli prognostik faktör olup, çalışmamızda invazyon olanlarla, olmayanlar arasında sağkalım süresi açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Bu sonuç literatürle uyumlu olmayıp, bunun nedeni çalışmaya alınan hastalardan sadece 5'inde portal invazyon olması ve bu sayının istatistiksel karşılaştırma yapabilmek için yeterli olmayışıdır.

Çalışmamızda 8'i cerrahi 4'ü PEE ve RFA olmak üzere toplam 12 hastaya ilave tedavi yöntemi uygulanmış olup, sadece TAKE yapılanlara göre sağkalım süreleri daha uzundur. Ancak sayı yetersizliğinden dolayı anlamlı ilişki gösterilememiştir. Sasaki ve ark.'ları çalışmalarında, 5 cm'den küçük tümörlerin yaklaşık yarısında, tümör dışı komşu KC dokusunda, mikrosatellit varlığını, histolojik olarak göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada, 3 cm'den küçük tümörlerin yaklaşık % 90'ında, mikrosatellitlerin tümör dışı KC dokusunda ilk 0,5 cm'lik alanda izlendiği ve tümör boyutu arttıkça bu mesafenin de arttığı belirtilmiştir<sup>100</sup>. Bu gerçeğe birlikte, özellikle büyük tümörlerde, tedavi etkinliğini arttırmak için kombine tedaviler uygulanmış ve bununla ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır. Helmberger ve ark.'ları sadece TAKE uygulanan hastalarla ilave olarak cerrahi veya RFA uygulanan grupları karşılaştırmışlar ve en iyi sonuçların TAKE+cerrahide daha sonra TAKE + RFA'da olduğunu göstermişlerdir. Andrew ve ark.'ları TAKE + RFA'da ortalama 37 ay, sadece TAKE'de 24 ay, sadece RFA'da 22 ay ortalama sağkalım süreleri bildirmişlerdir. Lencioni ve ark.'ları RFA+DC Bead TAKE kombinasyonunda, sadece TAKE yapılanlara göre yaklaşık % 60 oranında daha fazla tümör nekrozu sağlandığını göstermişlerdir. Kombine tedavilerin üstün olduğunu gösteren daha birçok çalışma vardır. Bruix, Llovet, Goldberg ve daha birçok araştırmacı, 5 cm'den küçük veya 3 ve daha az sayıdaki 3 cm'den küçük tümörlerde RFA'nın rezeksiyona yakın sonuçlar verdiğini, küçük tümörlerde RFA'nın PEE'den daha üstün olduğunu, 5 cm'den büyük tümörlerde ise TAKE+RFA tedavisinin yapılması gerektiğini bildirmektedirler.

DC Bead TAKE'de geleneksel TAKE'ye göre daha düşük oranlarda da olsa yan etkiler görülebilir. Tekrarlayan embolizasyonlar sonrasında lökosit sayılarında artış gözlenebilir. Postembolizasyon sendromu değişken ciddiyette görülen genel bir yan etkidir. Lo ve ark.'ları hastaların % 76'sında ateş atakları, % 38,5'unda bulantılı veya bulantısız karın ağrısı tespit etmişlerdir.<sup>73</sup> Malagari ve ark.'ları tüm hastalarda, en fazla üç gün süren ağrının eşlik ettiği postembolizasyon sendromu gözlemlemişlerdir. Genel olarak TAKE ile ilgili ölüm % 4'ün altında olup, Malagari ve ark.'ları işlem ile ilgili ölüm bildirmemişlerdir. TAKE'de KC absesi, KC enfarktı, kolesistit gibi majör komplikasyonlar, yaklaşık % 2 oranında görülebilir. Valera ve ark.'ları 27 hastanın ikisinde KC absesi bildirmiş olup, bunlardan biri ölümcüldü. Benzer şekilde Malagari ve ark.'ları da hastalarının % 3,2'sinde KC absesi ve kolesistit gözlemlediler.

Çalışmamızda işleme bağlı ölüm ve majör komplikasyon görülmedi. Ancak büyük oranda ateş, ağrı, bulantı, kusma gibi basit müdahalelerle tedavi edilebilecek minör komplikasyonlar gözlendi.

## 6. SONUÇ

HSK'da, uygun vakalarda öncelikli tedavi yöntemi cerrahi olmalıdır. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda, Girişimsel Radyolojik tedavi yaklaşımları önemli yer tutmaktadır. Gerek perkütan, gerekse transkateter tedavi yöntemlerinin, tedavi edilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, yaşam süresine ve kalitesine olan olumlu katkıları yadsınamaz bir gerçektir. RFA ve TAKE, endikasyonlarda farklılıklar olmakla birlikte sağkalım süreleri açısından benzer sonuçlar vermektedir. Kombine tedaviler uygun hasta gurubunda tedavi etkinliğini arttırmaktadır. DC-Bead TAKE ise geleneksel TAKE ile karşılaştırıldığında gerek tedaviye yanıtta, gerekse kemoterapötik maddeye bağlı toksisite ve yan etkiler düşünüldüğünde daha üstün bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde sağkalım süreleri ile ilgili, çok farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak DC Bead TAKE'nin sağkalım süreleri açısından da (özellikle 3 yıllık sağkalımlar dikkate alındığında) üstün olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda gördük ki, tümör boyutu, KC rezervi ve hastalık evresi (Child-Pugh sınıflaması, Okuda ve BCLC Evreleme Sistemlerine göre) sağkalım süresine doğrudan etki etmektedir. Bu sonuçlar literatürlerle uyumludur. Ayrıca literatürde AFP düzeyinin ve portal ven invazyonunun da sağkalıma etki ettiği bildirilmekte olup, çalışmamızda bununla paralel sonuçlar bulunmuş, ancak sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir.

Sonuç olarak DC Bead TAKE, özellikle BCLC evre A ve B grubu hastalarda tercih edilmesi gereken, yaşam süresini ve kalitesini arttıran, yan etkisi az KC fonksiyonlarını geleneksel TAKE'ye göre daha fazla koruyan etkili bir tedavi yöntemidir.



## KAYNAKLAR

1. Suzuki H, Shimura T, Suehiro T, Araki K, Okada K, Kobayashi T, Asao T, Kuwano H. Laparoscopic partial liver resection for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* **2008**; 55:2228-2232
2. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* **1980**; 64: 1263-1272.
3. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* **2004**; 127:1372-1380.
4. Axelrod DAA, Leeuwen DJ van. Hepatocellular carcinoma. Erişim: (<http://www.medicine.medscape.com/article/197319>) 2008. Erişim tarihi: 17. 08. 2010
5. Alsowmely AM, Hodgson HJ. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* **2002**; 16:1-15
6. Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, Pinson CW. Management of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* **2006**; 10:761-780.
7. Yan FH, Zhou KR, Cheng JM, Wang JH, Yan ZP, Da RR, Fan J, Ji Y. Role and limitation of FMPSGR dynamic contrast scanning in the follow-up of patients with hepatocellular carcinoma treated by TACE. *World J Gastroenterol* **2002**; 8:658-662
8. Örmeci N. Medical Treatment In Hepatocellular Cancer. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* **2004**; 15:132-138
9. Varela M, Sala M, Llovet JM, Bruix J. Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Is there an optimal strategy. *Cancer Treatment Reviews* **2003**; 29:99-104.
10. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled tria (SHARP trial). *N Engl J Med* **2008**; 359:378-390
11. Andreas H, Mahnken, Philipp Bruners, Rolf W. Techniques of Interventional Tumor Therapy *Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int* **2008**; 105:646-653
12. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. Hepatic arterial embolization in patients with malignant liver. Tumours (author's transl). *Ann Radiol* **1974**; 17:593-603
13. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi Y, Yokoyama I. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* **1983**; 52:2193-2200
14. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, Brown JE, Stratford PW, Phillips GJ, Lloyd AW. Doxorubicin eluting beads. 1. Effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med* **2007**; 18:1691-1699
15. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Ankara: Güneř Kitabevi, **1995**: 281-449.

16. **Baran RL, Frenny PC, Moss AA.** The Liver. *Computed Tomography of The Body With Magnetic Resonance Imaging*. 2<sup>nd</sup> Ed., Saunders: Moss AA, eds.,**1992**:735-822.
17. **Friedman AC, Frazier S, Hendrix TM, Ros PR.** *Radiology of the Liver, Biliary Tree and Pancreas*. St. Louis: Mosby, **1994**: 169-328.
18. **Cynthia E, Stephanie R.** *The Liver*. In: Carol M. Rumack, eds. *Diagnostic Ultrasound*. Vol 1. 3<sup>rd</sup> Ed., St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. **1991**: 45-86.
19. **Sugarbaker PH.** Toward a standard nomenclature for the surgical anatomy of the liver. *Neth J Surg* **1988**: 100.
20. **Dodds WJ, Erickson SJ, Taylor AJ, Lawson TL, Stewart ET.** Caudate lobe of the liver: anatomy, embryology and pathology. *AJR* **1990**; 154:87-93
21. **Göktay Y, Seçil M, Dicle O.** Çölyak trunkus ve hepatic arterlerin normal dallanma varyasyonları: Anjiyografik bulgular. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* **2001**; 7:226-230
22. **Rendon C. Nelson.** Normal Segmental Anatomy of the Liver. *Margulis and Burhenne's Alimentary Tract Radiology*. 5<sup>th</sup> Ed. Vol 2. St. Louis: Mosby's Year Book, Inc. **1994**: 1440-1452.
23. **Bookstein N, Cho K J, Davis G B, Dail D.** Arteriportal communications, observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transvasal types, *Radiology* **1982**; 142:581.
24. **Nakamura S, Tsuzuki T.** Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet*. **1981**; 152: 43-50.
25. **Andreoli TE, Carpenter CJC, Bennett JC, Plum F.** *Cecil Essentials of Medicine*. Türkçe 4. Baskı, İstanbul: Çevik Matbası, **2000**: 345- 346.
26. **Llovet JM, Bruix J.** Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2000**; 32:679-680.
27. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2005**; 42:1208-1236.
28. **Collier J, Sherman, M.** Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **1998**; 27:273.
29. **Wu JT.** Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* **1990**; 20: 98.
30. **Chen D, Sung, J, Shen, J.** Serum alpha-fetoprotein in early stages of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **1984**; 86:1404-1409.
31. **Gupta S, Bent S, Kohlwes J.** Test Characteristic of alpha-fetoprotein for detecting Hepatocellular Carcinoma in patients with Hepatitis C. A systematic Review and Critical Analysis. *Ann Intern Med* **2003**; 139:46-50.
32. **Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S.** Clinical Evaluation of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive-Fetoprotein and Des-Á-Carboxy Prothrombin in Histologically Proven Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci* **2007**; 52:776-782.
33. **Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J.** Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2006**; 4:111-117.

34. **Dick R.** The Liver and Spleen. In: Sutton D, et al. Textbook of Radiology and Medical Imaging. 5<sup>th</sup> Ed. Vol. 2. London: Churchill Livingstone, **1994**: 949-989.
35. **Sutton D.** Textbook of Radiology and Imaging Volume 1 7<sup>th</sup> Ed. China: Elsevier Limited, **2003**: 772
36. **Karahan Ö. İ, Yıkılmaz A, Işın Ş, Baykara M.** Karaciğer Solid Kitlelerinin Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2003**; 10:139-142
37. **Güney D.** Karaciğer kitlelerinde bilgisayarlı tomografi. TRD yayınları 23. *Radyoloji Kongresi Bilgisayarlı Tomografi kitabı* Ankara **2002**: 122-127
38. **Jacobson DR.** Hepatocellular Carcinoma: Imaging. Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/369226-imaging>) 2009. Erişim tarihi: 26.07. 2010
39. **Seçil M, F, Altay C, Gencel Ö, İğci E, Sağol Ö, Dicle O.** The role of dynamic subtraction of hepatocellular carcinoma. *Diagnostic and Interventional Radiology* **2008**; 14:200-204
40. **Small WC, Chezman JL, Bernardino NE.** CT angiography and CT arterial portography in evaluation of hepatic adenomas. *J Comput Assist Tomogr* **1994**; 18:266-268.
41. **Finn JP, Clarke MP, Goldmann A.** MR angiography of the liver. *Semin US CT MR* **1992**; 13: 367-376.
42. **Aspestrand F, Kolmannskog F.** CT and angiography in chronic liver disease. *Acta Radiol* **1992**; 33:251-254
43. **Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Goto H, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, Yamasaki S, Hasegawa H, Okazaki N.** Angiography of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 105 resected tumors. *AJR* **1986**; 147:525-529.
44. **Sumida M, Ohto M, Ebara M, Kimura K, Okuda K, Hirroka N.** Accuracy of angiography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *AJR* **1986**; 147:531-536.
45. **Baum S.** Hepatic Arteriography. In: Abram's Angiography. 4<sup>th</sup> Ed. Vol 2. Boston; Little-Brown and Company, **1997**: 436-454.
46. **Platton DD.** Current status of liver scintigraphy for space occupying disease. In: Freeman LM, Wassman H, eds. Nuclear Medicine Annual. New York: Raven Press, **1980**: 35-37.
47. **Mc Cless EC, Gedgahder Mc Claas RD.** Screening for diffuse and focal liver disease: the case for hepatic scintigraphy. *J Clin Ultrasound* **1984**; 12:75-81.
48. **Llovet JM.** Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* **2005**; **40**:225-230
49. **Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini GL, Gasbarrini G.** Prognostic factors for survival in patients with earlyintermediate hepatocellular carcinoma undergoing nonsurgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* **2005**; 54:411-418.
50. **Yıldırım Y, Özyelken Ö, Karayalı H, Haberal M.** Hepatosellüler Karsinomda Tedavi Yaklaşımları. *Uluslararası Hematoloji ve Onkoloji Dergisi* **2008**; 18:248-253
51. **Yazıcı O, Bahar K.** Hepatosellüler Karsinomda Yeni Tanı ve Tedavi Yöntemleri. *Güncel Gastroenteroloji* **2008**; 12:47-52
52. **Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C.** Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation* **2004**; 10:91-97

53. **Arıbaş BK.** Karaciğer Malign Tümörlerinde Perkütan Radyofrekans (RF) Ablasyon. *Güncel Gastroenteroloji* **2009**; 13:81-88
54. **Shafi BB, Bilal RH, Jonathan CE.** Percutaneous Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: Treatment & Medication. Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/1390475-treatment>) 2009 Erişim tarihi: 27. 07. 2010
55. **Wallece S, Chansangavej C, Carrasco H, Bechtel W.** Infusion embolization. *Cancer* **1984**; 54:2751-2765
56. **Aigner KR.** Regional chemotherapy. *Reg Cancer Treat* **1994**; 2:55-66.
57. **Herrmann KA, Wagnershauser T, Sittek H, Reiser MF.** Liver Intraarterial Chemotherapy: Use of the Femoral Artery for Percutaneous Implantation of Catheter-Port Systems *Radiology* **2000**; 215:294-299.
58. **Docı R, Bignami P, Bozzetti F, Bonfanti G, Audisio R, Colombo M, Gennari L.** Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* **1988**; 61:1983-1987.
59. **Lau WY, Leung WT, Ho S, Chan M, Leung N, Lin J, Ho KC, Metreweli C, Johnson PJ, Li AK.** Selective internal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of yttrium-90 microspheres. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* **1998**; 40:583-592.
60. **Stuart K, Stokes K, Jenkins R, Trey C, Clouse M.** Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin / ethiodized oil / gelatin powder chemoembolization. *Cancer* **1993**; 72:3202-3209.
61. **Petrelli NJ, Barcewitz PA, Evans IT, Ledesma EJ, Laurance DD, Mittelman A.** Hepatic artery ligation for liver metastasis in colorectal carcinoma. *Cancer* **1984**; 53:1347-1353.
62. **Balasegram M.** Complete hepatic dearterialization or primary carcinoma of the liver. *Am J Surg* **1972**; 124:340-345.
63. **Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, Bree RL, Gianturco C.** Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology* **1976**; 120(3):539-545.
64. **Baum S, Pentecost MJ.** Abram's Anjiography Interventional Radiology. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2006**: 157
65. **Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S.** Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* **1989**; 170:783-786
66. **Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, Wallace S, McCuskey RS.** Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. *Invest Radiol* **1994**; 29:990-993
67. **Kan Z, Sato M, Ivancev K, Uchida B, Hedgpeth P, Lunderquist A, Rosch J, Yamada R.** Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic artery embolization: experimental study in several animal species. *Radiology* **1993**; 186:861-866
68. **Okayasu I, Hatakeyama S, Yoshida T, Yoshimatsu S, Tsuruta K, Miyamoto H, Kimula Y.** Selective and persistent deposition and gradual drainage of iodized oil, Lipiodol in the hepatocellular carcinoma after injection into the feeding hepatic artery. *Am J Clin Pathol* **1988**; 90:536-544.
69. **Ensminger WD, Gyves JW.** Clinical Pharmacology of hepatic arterial Chemotherapy. *Semin Oncol* **1983**; 10:176-182.

70. **Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK.** Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2007**; 30:6-25
71. **Bruix J, Sala M, Llovet JM.** Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2004**; 127:179-188.
72. **Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* **2002**; 359:1734-1739.
73. **Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J.** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2002**; 35:1164-1171.
74. **Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxì A, Cottone M.** Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* **2002**; 224:47-54.
75. **Chern MC, Chuang VP, Cheng T, Lin ZH, Lin YM.** Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with inferior vena cava and right atrial tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2008**; 31:735-744.
76. **Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Raundback JH.** Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol* **2007**; 18:1517-1527.
77. **Tesdal IK, Wikström M, Flechtenmacher C, Filser T, Dieber C.** Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma in patients with transjugular portosystemic shunts. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2006**; 29:778-784.
78. **Kiely JM, Rilling WS, Touzios JG, Hieb RA, Franco J, Saeian K, Quebbeman EJ, Pitt HA.** Chemoembolization in patients at high risk: results and complications. *J Vasc Interv Radiol* **2006**; 17:47-53.
79. **Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF.** Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* **2005**; 16:1653-1659.
80. **Gonzalez MV, Lloyd AW, Phillips GJ.** Drug-eluting beads for embolotherapy: drug loading, distribution and release studies. Presented at the 3rd Annual Meeting of the UK Society for Biomaterials, Brighton, UK **2004**: Abstract p19.
81. **Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, Leppard SW, Wolfenden LC, Palmer RR, Stratford PW.** DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* **2006**; 17:335-42.
82. **Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF.** Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* **1992**; 70:585-90.
83. **Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, Raby N, Metivier EM, Summers L, Harper P, Williams R.** Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: effect of coadministration of Lipiodol. *J Hepatology* **1991**; 13:120-127.
84. **Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF.** New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* **2006**; 12:2563-2567.

85. **Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montaña X, Llovet JM, Bruix J.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* **2007**; 46:474-481.
86. **Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW.** Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J. Vasc Interv Radiol* **2006**; 17:1335-1343.
87. **Ball DS, Heckman R, Olenick SW, Folander HL, Reed J.** In vitro stability of tris-acryl gelatin microspheres in a multipharmaceutical chemoembolization solution. *J. Vasc Interv Radiol* **2003**; 14:83-88.
88. **Müller HJ, Port RE, Grubert M, Hilger RA, Scheulen M, Mross K.** The influence of liver metastases on the pharmacokinetics of doxorubicin - a population-based pharmacokinetic project of the CESAR-APOH. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2003**; 41:598-599.
89. **Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K.** Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation totreatment: study of 850 patients. *Cancer* **1985**; 56:918-928.
90. **Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J.** Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* **2005**; 100:1995-2004.
91. **Therasse E, Breittmayer F, Roche A, De Baere T, Indushekar S, Ducreux M, Lasser P, Elias D, Rougier P.** Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* **1993**; 189:541-547.
92. **Llovet JM, Bruix J.** Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* **2003**; 37:429-442.
93. **Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK.** Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2007**; 30:6-25
94. **Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, Garden OJ.** Postchemoembolization syndrome: tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* **2003**; 89:1423-1427.
95. **Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Kelekis A, Hall B, Dourakis S, Delis S, Gouliamos A, Kelekis D.** Transarterial chemoembolisation of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with drug eluting beads (DEB); results of an open label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2008**; 31:269-280.
96. **Ueno K, Miyazono N, Inoue H, Nishida H, Kanetsuki I, Nakajo M.** Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Using Iodized Oil for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* **2000**; 1:88-97.
97. **Llado L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J, Guardiola J, Jaurrieta E.** A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* **2000**; 88:50-70
98. **Jhonson PJ.** Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB* **2005**; 7:50-55

99. **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. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2010**; 33:41-52
100. **Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, Hirano S, Ohta M, Kitano S.** Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* **2005**; 103:299-306.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Fatih YIĞIT  
**Doğum Tarihi** : 05.12.1971  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Adres** : Beyazevler Mah. 80051 Sok. Hilal Apt. Kat. 8 No: 15  
Çukurova/ ADANA  
**Telefon** : 0 543 602 00 60  
**E-posta** : huvajfatih@mynet.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Görev Yerleri** : Göksun 1 Nolu Merkez Sağlık Ocağı,  
Göksun/K. Maraş  
ÇÜTF Radyoloji Anabilim Dalı, Adana  
**Yabancı Dil** : İngilizce