

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİYAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**KARACİĞER HÜCRELİ KANSER
OLGULARINDA YAPILAN TAKE İŞLEMİNDE
KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE İLAÇ
SALINIMLI PARTİKÜL KULLANILIMININ
KARŞILAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA**

DR HALUK KAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİYAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**KARACİĞER HÜCRELİ KANSER
OLGULARINDA YAPILAN TAKE İŞLEMİNDE
KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE İLAÇ
SALINIMLI PARTİKÜL KULLANILIMININ
KARŞILAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

DR HALUK KAYA

TEZ DANIŞMANI

PROF DR OĞUZ DİCLE

TEŞEKKÜR:

Bu tezin oluşmasında engin bilgi birikiminden ve deneyiminden yararlandığım; her aşamada ilgi ve desteğini aldığım; mesleki gelişimime önemli katkılarda bulunan değerli hocam Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz DİCLE'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Oğuz DİCLE; Prof. Dr. Emine OSMA; Prof. Dr. Dinç ÖZAKSOY; Prof. Dr. Emel ADA; Prof. Dr. Enis İĞCİ; Prof. Dr. Pınar BALCI; Prof. Dr. Süleyman MEN; Prof. Dr. Ahmet Yiğit GÖKTAY; Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ; Prof. Dr. Funda OBUZ; Prof. Dr. Erkan YILMAZ; Prof. Dr. Mustafa SEÇİL; Doç. Dr. Ali BALCI; Yrd. Doç. Dr. Aytaç GÜLCÜ ve Uzm. Dr Nuri KARABAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Hasta verilerinin toplanmasında desteğini aldığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Aytaç GÜLCÜ'ye ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar

Tablo-Grafik-Şekil-Resim Listeleri

1. ÖZET.....	1
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
3. GENEL BİLGİLER.....	7
3.1. KARACİĞER ANATOMİSİ.....	7
3.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi.....	7
3.1.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi.....	8
3.1.2.1. Hepatik Arter.....	8
3.1.2.2. Portal Ven.....	10
3.1.2.3. Hepatik Ven.....	11
3.2. HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA KARACİĞERİN GÖRÜNTÜLENMESİ.....	11
3.2.1. LI-RADS'a Genel Bakış.....	14
3.2.2. KHK İçin Major Görüntüleme Bulguları.....	14
3.2.2.1. Kitle Konfigürasyonu.....	15
3.2.2.2. Arteryal Fazda Boyanma.....	15
3.2.2.3. Portal Venöz Fazda Kontrast Yıkanması (washout)....	15
3.2.2.4. Bir Yıl İçerisinde 10 mm Veya Daha Fazla Boyut Artışı Olması.....	16
3.2.2.5. Ven Lümeni İçerisinde Tümör Varlığı.....	16
3.2.3. KHK'i Destekleyen Diğer Görüntüleme Bulguları.....	17
3.2.4. Sirotik Karaciğerde Benign Nodül Tanısını Destekleyen Görüntüleme Bulguları.....	18
3.2.5. LI-RADS Kategorileri.....	18
3.2.5.1. LR-5 Kategorisi.....	18

3.2.5.2. LR-4 Kategorisi.....	19
3.2.5.3. LR-3 Kategorisi.....	19
3.2.5.4. LR-2 Kategorisi.....	19
3.2.5.5. LR-1 Kategorisi.....	20
3.3. HEPATOSELÜLER KANSER (KHK).....	21
3.3.1. Hepatoselüler Karsinomda Evreleme.....	24
3.3.1.1. TNM Evreleme Sistemi.....	24
3.3.1.2. Okuda Evreleme Sistemi.....	26
3.3.1.3. CLIP Skorum Sistemi.....	27
3.3.1.4. Barcelona Karaciğer Kanseri Klinik Skoruması(BCLC).....	28
3.3.1.5. Fransız Prognostik Sınıflandırması.....	30
3.3.1.6. Evreleme sisteminin seçimi.....	30
3.3.1.7. Sağkalımı Etkileyen Diğer Faktörler.....	31
3.4. HEPATOSELÜLER KANSER TEDAVİSİ.....	32
3.4.1. Cerrahi Rezeksiyon.....	34
3.4.2. Karaciğer Nakli.....	37
3.4.3. Perkütan Ablasyon Tedavileri.....	39
3.4.4. Küratif Olmayan Tedaviler.....	40
3.4.5. Transarteriyel Embolizasyon ve Kemoembolizasyon.....	41
3.4.5.1. Konvansiyonel ve DEB TAKE Yöntemlerinde Cevabın Değerlendirilmesi.....	44
3.4.5.2. Konvansiyonel ve DEB Transarteriyel Embolizasyon.....	47
3.4.5.3. TAKE Tekniği.....	47
3.4.5.4. TAKE Kontrendikasyonları.....	50
3.4.5.5. TAKE Endikasyonları.....	51
3.4.5.6. Geniş ve Unrezektabl KHK Odaklarının Primer Tedavisi.....	51

3.4.5.7. TAKE Tedavisi İçin Hastaların Seçimi.....	52
3.4.5.8. TAKE ve Sorafenib.....	54
3.4.5.9. Cerrahi Rezeksiyondan Önce TAKE.....	55
3.4.5.10. Karaciğer Naklinden Önce TAKE.....	55
3.4.5.11. TAKE İşleminin Komplikasyonları.....	55
3.4.5.12.İlaç Salımlı Partiküller(Drug-eluting Beads-DEB).56	
3.4.5.13. Hepatit B Enfeksiyonu İle İlgili Problemler.....	57
3.4.6. Radyoembolizasyon.....	57
3.4.6.1. İodin 131 İşaretli Lipiodol.....	58
3.4.6.2. Yttrium-90 İşaretli Mikroküreler.....	58
3.4.6.2.1. Unrezektabl büyük boyutlu primer KHK'de..58	
3.4.6.2.2. Karaciğer naklini bekleyen hastalarda kullanımı.....	58
3.4.6.3. Radyoembolizasyonun Komplikasyonları.....	58
3.4.7. TAKE Tedavisi Sonrası Hasta Takibi.....	59
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
4.1. HASTA SEÇİMİ.....	60
4.2. İŞLEM ÖNCESİ HAZIRLIK.....	62
4.3. TAKE UYGULAMASI.....	64
4.3.1. Anjiyografi Tekniği.....	64
4.3.2. Konvansiyonel TAKE Tekniği.....	65
4.3.3. DEB TAKE Tekniği.....	66
4.4. İŞLEM SONRASI HASTALARIN TAKİBİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	67
4.5. İSTATİKSEL ANALİZLER.....	68
4.6 ETİK KURUL ONAYI.....	68
5. BULGULAR.....	69
5.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	69

5.2. HASTALARA UYGULANAN DİĞER KÜRATİF TEDAVİLER.....	76
5.3. KHK LEZYONLARININ KARAKTERİSTİKLERİ.....	77
5.4. TRANSARTERYAL KEMOEMBOLİZASYONA TÜMÖR CEVABI.....	78
5.4.1. Child Evresi ve TAKE Gruplarına Göre Tümör Cevabı.....	79
5.4.2. Okuda Evresi ve Hasta Gruplarına Göre Tümör Cevabı.....	79
5.4.3. BCLC Evresi ve TAKE Gruplarına Göre Tümör Cevabı.....	80
5.4.4. CLIP Skoru ve TAKE Gruplarına Göre Tümör Cevabı.....	81
5.5. TAKE SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR.....	81
5.6. HASTA SAĞKALIMLARI.....	82
5.6.1. TAKE Gruplarının Genel Karşılaştırılması.....	83
5.6.2. Tedaviye Cevap oranları ile Sağkalımın Karşılaştırılması.....	88
5.6.3. Child Pugh Evresine Göre Sağ Kalım Oranları.....	90
5.6.4. Okuda Evresine Göre Sağ Kalım Oranları.....	91
5.6.5. BCLC Evresine Göre Hasta Sağ Kalım Oranları.....	93
5.6.6. CLIP Evresine Göre Hasta Sağ Kalım Oranları.....	93
6. TARTIŞMA.....	95
7. SONUÇ.....	105
8. OLGU ÖRNEKLERİ.....	106
9. KAYNAKÇA.....	110

EK-1. Çalışmaya Dahil Hasta Verilerinin Özet Tablosu

EK-2. Etik Kurul Onay Formu

KISALTMALAR:

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ACR: Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology)
- AFP: Alfa fetoprotein
- AG: Ağırlıklı görüntü
- AJCC: Amerikan Kanser Birleşik Komitesi (The American Joint Committee on Cancer)
- ALT: Alanin transaminaz
- ALP: Alkalın fosfataz
- AST: Aspartat aminotransferaz
- BCLC: Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (Barcelona Clinic Liver Cancer)
- BI-RADS: Meme Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi (Breast Imaging–Reporting and Data System)
- BT: Bilgisayarlı tomografi
- CI: Güven aralığı (confidence interval)
- CLIP: Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (The Cancer of the Liver Italian Program)
- CR: Tam cevap
- DEB: İlaç salınımlı partikül (drug eluting beads)
- DEB TAKE: İlaç salınımlı partikül ile transarteryal kemoembolizasyon
- DFS: Hastalıksız sağkalım süresi (disease free surviance)
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği (European Association for Study of the Liver)
- ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans ölçeği (Eastern Cooperative Oncology Group)
- GHİF: Geçici hepatik intensite farklılığı
- HBV: Hepatit B virüsü
- KHK: Hepatoselüler kanser
- HCV: Hepatit C virüsü
- INR: Uluslararası düzeltme oranı (international normalized rate)
- IOUS: İntra operatif ultrason
- IVC: İnferior vena kava
- IR: İnkomplet cevap

LI-RADS: Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi (Liver Imaging–Reporting and Data System)

MELD: Son dönem karaciğer hastalığı modellemesi (Model for end stage liver disease)

MR: Manyetik rezonans

mRECIST: Modifiye solid tümörlerde cevap değerlendirme kriteri (modifiye Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)

OR: Odds ratio

PACS: Görüntü arşivleme ve iletişim sistemi (Picture archiving and communication system)

PEI: Perkütan etanol enjeksiyonu

PES: Post embolizasyon sendromu

PD: Progresif hastalık

PR: Parsiyel cevap;

PVA: Polivinil alkol

RT: Radyoterapi

RECIST: Solid tümörlerde cevap değerlendirme kriteri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

RFA: Radyofrekans ablasyon

SD: Stabil hastalık

TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

TIPS: Transjugular intrahepatik portosistemik şant

UNOS: Amerikan Organ Nakilleri Komisyonu

US: Ultrason

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

vb: ve benzeri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ven lümeni içerisinde tümör varlığı bulguları.....	16
Tablo 2. Kesin ve olasılıkla benign KHK bulguları.....	20
Tablo3. Okuda evreleme sistemi.....	26
Tablo 4. CLIP Skorlama sistemi.....	27
Tablo 5. Child-Pugh sınıflandırma sistemi.....	27
Tablo 6. Konvansiyonel RECIST ve modifiye RECIST kriterlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 7. mRECIST kriterlerine göre sonuç değerlendirmesi.....	45
Tablo 8. Konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında seans sayıları karşılaştırması.....	61
Tablo 9. TAKE gruplarına hasta yaşları.....	69
Tablo 10. TAKE gruplarında işlem sayıları.....	69
Tablo 11. TAKE gruplarında etiyolojik faktörlerin dağılımı.....	70
Tablo 12. İşlem öncesi asit ve ansefalit bulgularının gruplara göre dağılımı.....	71
Tablo 13. TAKE işlemi öncesinde laboratuvar değerleri.....	71
Tablo 14. TAKE işleminden sonra her iki grupta laboratuvar değerleri.....	72
Tablo 15. Konvansiyonel TAKE grubunda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo 16. DEB TAKE grubunda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	74
Tablo 17. TAKE gruplarına göre Child Pugh evreleri.....	74
Tablo 18. Okuda evrelerine göre hasta dağılımları.....	75
Tablo 19. Okuda evreleri ve TAKE grupları.....	75
Tablo 20. TAKE gruplarında BCLC evreleri dağılımı.....	75
Tablo 21. TAKE gruplarına göre CLIP skorlaması.....	75
Tablo 22. CLIP evrelerine göre TAKE gruplarının karşılaştırılması.....	76
Tablo 23. Her iki TAKE grubunda ek işlem uygulanmış hastaların sayı ve yüzdeleri.....	76
Tablo 24. Tümör sayısı ve vasküler trombüs durumunun TAKE gruplarına göre dağılımı.....	78
Tablo 25. TAKE gruplarına göre tedaviye cevap bulguları.....	78

Tablo 26. TAKE gruplarında rasyonel cevap dağılımı.....	79
Tablo 27. Tümör cevabı ve Child Pugh evresi.....	79
Tablo 28. Tümör cevabının Okuda evrelerine göre dağılımı.....	80
Tablo 29. Tedaviye yanıt oranlarının Okuda evresi ve TAKE grubuna göre dağılımı.....	80
Tablo 30. Tümör cevabının BCLC evresine göre dağılımı.....	80
Tablo 31. Rasyonel cevap oranları ile CLIP skorlarının karşılaştırılması.....	81
Tablo 32. TAKE gruplarına göre gelişen komplikasyonların şiddeti.....	81
Tablo 33. TAKE gruplarında gruplandırılmış komplikasyon şiddetleri.....	81
Tablo 34. İlk seans sonrası komplikasyon şiddeti ve TAKE gruplarının dağılımı.....	82
Tablo 35. Komplikasyon tipi ve hasta gruplarına göre dağılımı.....	82
Tablo 36. Yaşayan ve ölen hastaların TAKE gruplarına göre dağılımları.....	83
Tablo 37. Ölen hastalarda belirlenen son majör hastalık.....	84
Tablo 38. Sınıflandırılmış ölüm sebeplerinin TAKE gruplarına göre dağılımı.....	84
Tablo 39. TAKE gruplarına göre hastaların ortalama ve medyan sağ kalımları.....	85
Tablo 40. Seans sayısı ile sağ kalım süreleri.....	86
Tablo 41. Bir kez TAKE seansı uygulanmış hastalarda ortalama ve medyan sağ kalım.....	87
Tablo 42. Rasyonel cevaba göre sağ kalım süreleri.....	88
Tablo 43. Tümörü rasyonel cevap veren hastaların TAKE grubuna göre sağ kalımları.....	89
Tablo 44. Okuda evre I ve II-III gruplarında hastaların hayatta kalma oranları.....	91
Tablo 45. Okuda evresine göre sağ kalım ortalama ve medyan değerleri.....	92
Tablo 46. BCLC evrelerine göre ortalama ve medyan sağ kalım.....	93
Tablo 47. CLIP skor gruplarına göre hasta sağ kalımları.....	93

GRAFİK LİSTESİ:

Grafik 1. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi ve tedavi şeması.....	29
Grafik 2. KHK için tedavi algoritması.....	33
Grafik 3. TAKE gruplarına kümülatif sağ kalım eğrileri.....	85
Grafik 4. TAKE seans sayısına göre hasta sağ kalım fonksiyonu.....	86
Grafik 5. Sadece bir kez TAKE uygulanmış hastalarda sağ kalım fonksiyonu.....	87
Grafik 6. Tümör cevabına göre hastaların sağ kalım fonksiyonu.....	89
Grafik 7. Rasyonel cevap veren grupta hasta sağ kalımları.....	90
Grafik 8. Child evresine göre sağ kalım fonksiyonları.....	91
Grafik 9. Hastaların Okuda evresine göre sağ kalım fonksiyonları.....	92
Grafik 10. CLIP skor gruplarına göre sağ kalım fonksiyonu.....	94

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Couinaud'un segmental klasifikasyonuna göre karaciğerin ön ve arka-alt yüzeylerinde segmentler.....	8
Şekil 2. Ortak hepatik arterin en sık konfigürasyonu.....	8
Şekil 3. Hepatik vaskülarizasyonun sık varyasyonları.....	9
Şekil 4. Portal ven.....	10
Şekil 5. İntrahepatik vasküler ve bilier anatomi, anterior ve posterior açılardan görünüşü....	11
Şekil 6: LI-RADS'ın KHK için beş major bulgusu.....	14
Şekil 7. Konvansiyonel RECIST ve mRECIST'e göre tümör boyutu ölçümü.....	46
Şekil 8. TAKE sonrası cevabı değerlendirilmek üzere kullanılan RECIST; WHO; mRECIST ve EASL kriterlerine toplu bakış.....	46

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Konvansiyonel TAKE ile tedavi edilen; kontrol görüntülerinde stabil hastalığı olan ve 3. ayda progresif hastalığı olan KHK hastası.....	106
Resim 2. DEB TAKE ile tedavi edilip tam yanıt veren; işlem sonrası 5. ayda lezyonda fibrozis gelişen KHK hastası.....	107
Resim 3. DEB TAKE ile tedavi edilmiş olan hastanın MR görüntüleri.....	108
Resim 4. Konvansiyonel TAKE ile tedavi edilmiş rüptüre KHK odağında tam yanıt ve 9 ay sonra yeni gelişen odaklara yönelik yapılan konvansiyonel TAKE sonrası parsiyel yanıt...	109

1. ÖZET

KARACİĞER HÜCRELİ KANSER OLGULARINDA YAPILAN TAKE İŞLEMİNDE KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE İLAÇ SALINIMLI PARTİKÜL KULLANILIMININ KARŞILAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Haluk KAYA; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Yazışma Adresi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı;
PK: 35340 Balçova/İZMİR

AMAÇ VE HİPOTEZ: *Unrezehtabl* evrede karaciğer hücreli kanser (KHK) hastalarında sağ kalım avantajı sağlayan tek palyatif tedavi yöntemi transarteriyel kemoembolizasyondur (TAKE). Ancak TAKE işleminde kullanılan kimyasal ajanlar; embolik materyaller ve teknik detaylarda konsensüs yoktur. İlaç salınımlı partikül (drug eluting beads-DEB) yeni geliştirilmiş bir metottur. Konvansiyonel yöntemle göre, tümörde daha etkin nekroza yol açtığı ve daha iyi tolere edildiği saptanmıştır. Ancak sağkalımdaki faydaları tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı konvansiyonel TAKE ve DEB TAKE yöntemi ile tedavi edilmiş *unrezehtabl* KHK hastalarında izlenen tümör cevap oranlarını; işleme bağlı gelişen komplikasyonları ve hastaların sağ kalımlarını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitesinde 2004- 2013 yılları arasında *unrezehtabl* KHK hastalarına uygulanmış olan TAKE işlemleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tümör besleyici arteri kateterize edilerek konvansiyonel yöntemle lipiodol ve doksorubisin karışımı verilmesi ardından polivinil alkol ile embolizasyon işlemi uygulanmıştır. DEB TAKE yönteminde ise DC Bead partikülleri doksorubisin ile yüklenerek tümör besleyici arterine uygulanmıştır. İstatistiksel analiz için Kaplan Meier metodu (Wilcoxon ve log rank testleri), ki kare testi; bağımsız değişkenlerde t-testi kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 64 hastaya yapılmış 92 TAKE işlemi dahil edildi. Konvansiyonel grupta 41 işlem (%44,5); DEB grubunda 51 işlem (%55,5) uygulandı. TAKE gruplarının cinsiyet, yaş dağılımları; etiyoloji; Child-Pugh-Okuda-BCLC-CLIP evreleri; tümör sayısı ve boyutları; TAKE işlem sayıları açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Okuda evre I olan hastalarda DEB TAKE tedavisi sonucu tümör rasyonel cevap oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (%50'e karşılık %77,8; $p=0,018$). Karaciğer absesi gibi ciddi yan etkiler konvansiyonel grupta daha sıklıkla izlenmiştir (%26,8'e

karşılık %3,9; $p=0,002$). Medyan sağkalım süreleri konvansiyonel grupta 8,3 ay (0,9-15,7); DEB grubunda 18,3 ay (9,7-26,9; $p=0,004$) olarak hesaplanmış olup DEB TAKE grubunda daha yüksektir.

SONUÇ: TAKE uygulamalarında henüz standart bir metot bulunmamaktadır. Farklı metotların sağkalıma olan faydaları ise tartışmalıdır. Çalışmamızın sonuçları DEB TAKE yönteminin seçilmiş KHK hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu göstermiştir. Sağ kalım süreleri DEB TAKE grubunda konvansiyonel gruptan daha yüksek bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Karaciğer hücreli kanser, ilaç salınımlı partikül, transarteriyel kemoembolizasyon

SUMMARY

COMPARISON OF CONVENTIONAL TRANSARTERYEL CHEMOEMBOLIZATION AND CHEMOEMBOLIZATION WITH DOXORUBICIN DRUG ELUTING BEADS FOR UNRESECTABLE HEPATOCELLUAR CARCINOMA: RETROSPECTIVE STUDY

Correspondence to: Haluk KAYA, MD; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı; PK: 35340 Balçova/İZMİR

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Transarterial chemoembolization (TACE) is the only palliative treatment method that provides a positive survival rate for the patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). However there is no consensus on the use of chemical agents, embolic materials, or technical details of the TACE procedures. Drug eluting beads (DEB) is a novel locoregional treatment modality for unresectable HCC. DEB TACE may provide more effective tumor necrosis and well tolerated by patients when compared with the conventional chemoembolization. Unfortunately, the survival outcomes with DEB-TACE were not significantly different from those of conventional TACE. The aim of current study is to compare the treatment results concerning the tumor response, complications after treatment, and survival in unresectable HCC patients treated with DEB TACE or conventional TACE.

MATERIAL AND METHOD: Records of unresectable HCC patients treated with transcatheter therapies at Dokuz Eylül University Hospital Interventional Radiology Unit between 2004-2013 were studied retrospectively. Conventional TACE was performed by administering doxorubicin in an emulsion with lipiodol followed by embolization with polyvinyl alcohol (PVA) particles through a selective catheterization of tumor feeding arteries. DEB TACE was performed using DC Beads impregnated with doxorubicin. Statistical analysis was performed using Kaplan–Meier estimator with Wilcoxon and log-rank testing, chi-squared, and independent t-tests.

RESULTS: Sixty-four patients (92 transcatheter therapies) met criteria for inclusion in this analysis. 41(44,5%) of the 91 interventions were conventional TACE. The rest were treated by DEB method. The two TACE groups were similar with respect to age, gender, Child–Pugh–Okuda–BCLC–CLIP class, mean tumor size, tumor burden, and average of sessions per patient ($p>0,05$). In Okuda stage I patients rational response of the

tumor to treatment was observed in 50% of the patients in conventional TACE and in 77,8% of those in DEB TACE group; significant differences were found ($p=0,018$). Serious complications like liver abscesses were more frequent at conventional TACE group (in conventional TACE group 26,8%, and in DEB TACE group 3,9%; $p=0,002$). Median survival times from the diagnosis of HCC in those treated with conventional TACE and DEB TACE were 8,3 (0,9-15,7) and 18,3 months (9,7-26,9; $p=0,004$) respectively.

CONCLUSIONS: There is no standard method for TACE treatment in patients with unresectable (HCC). Survival benefits derived from different techniques are controversial. In our study, it has been found that DEB TACE is a safe and effective method in treatment of selected HCC patients. DEB TACE offers a survival advantage over conventional TACE for patients with unresectable HCC.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma, Drug eluting beads, conventional chemoembolization

2. GİRİŞ VE AMAC

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılı kanser istatistiklerine göre karaciğer kanserleri erkeklerde 5. en sık kanser iken akciğer kanserinden sonra en çok öldüren 2. kanserdir. Kadınlarda ise 8. sıklıkta görülen kanser iken en çok öldüren 6. kanser türüdür. Tüm dünyada kanserden ölümlerin 4. sıra nedeni karaciğer hücreli kanserdir. Ülkemizde 2008 yılı insidansı %2,5; mortalitesi %2,3'dir (1).

KHK, karaciğer primer kanserlerinin %80-90'nını oluşturmaktadır. İnsanda görülen bütün malign kanserlerin %5'i KHK'dir. KHK hastalarının %90'ından fazlasında karaciğer sirozu mevcuttur (2).

KHK insidansı son yıllarda tüm dünyada artma eğilimindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son iki dekatta insidansı iki katına çıkmıştır (3). Karaciğer nakli ve cerrahi rezeksiyon iki potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Ancak yeni tanı alan hastalarda tümör boyutu, metastatik hastalık varlığı ve karaciğer rezervinin kısıtlı olması gibi nedenlerle hastaların ancak %20'sinden daha azına küratif tedavi uygulanabilmektedir (4,5). Rezektabl olmayan KHK hastalarının palyatif tedavisinde transarteryal kemoembolizasyonun (TAKE), destekleyici tedaviye göre hasta sağkalımını artırdığı önceki randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır (6, 7, 8, 9).

Konvansiyonel yöntemde kullanılan ilaç taşıyıcı sistem lipiodol veya ethiodol olup lipid bazlıdır. Oysa taşınan kemoterapötik ilaç (doksorubisin, sisplatin, mitomisin C) suda çözünür (10). Bu sebeple lipiodol ve doksorubisin emülsiyonları stabil değildir. TAKE işleminden hemen sonra doksorubisin lipiodolden hızla serbestleşerek kana geçmektedir. Bu durum ilacın lokal etkilerini azaltmakta ve sistemik yan etki insidansını artırmaktadır (11).

İlaç salınımlı partikül (drug eluting beads-DEB) doksorubisin ile yüklenerek intraarteryal kemoembolizasyonda kullanılan yeni geliştirilmiş bir ilaç taşıyıcı moleküldür. DEB ile yapılan pre-klinik çalışmalar doksorubisinin kontrollü salınımı ile sistemik yan etkilerde azalma olduğu gösterilmiştir (12, 13). DEB TAKE tedavisi, lokal ilaç konsantrasyonunu daha uzun süre yüksek tutarak tümör içerisinde terapötik etkinliği artırma potansiyeline sahiptir. İdeal TAKE işleminde, tümör içerisinde kemoterapötik ilaç konsantrasyonu yeterli süre maksimum seviyede kalabilmeli ve tümörü besleyen arter tamamen tıkanmalıdır. DEB TAKE işleminde kullanılan mikroküreler, tümörün besleyici arterini embolize etmede başarılı olduğu bulunmuştur (13).

DEB TAKE ile konvansiyonel lipidol bazlı TAKE yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda, tümörde nekroz oranlarının DEB TAKE’de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14).

DEB TAKE yönteminin anti-tümöral etkinliğinin konvansiyonel TAKE’ye göre yüksek olduğu; yan etkilerinin daha az olduğu saptanmış olsa da bazı araştırmalarda hasta sağkalımında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (15). Daha yeni başka çalışmalarda ise DEB TAKE ile tedavi edilen hasta grubu konvansiyonel TAKE yöntemiyle tedavi edilene göre daha yüksek sağkalım oranları göstermektedir (16).

Dokuz Eylül Üniversitesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında TAKE işlemi rezektabl olmayan KHK hastalarına uzun yıllardır başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. 2008 yılına kadar tüm dünyada olduğu gibi konvansiyonel TAKE uygulanırken, DEB sistemlerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte bu tarihten sonra DEB TAKE uygulanmaya başlanmıştır.

Hastanemizde TAKE işlemi yapılmış ve kayıtlarına ulaşılabilen hastalar üzerinde yapılan bu çalışmanın amacı; KHK tedavisinde, konvansiyonel TAKE yöntemi ile DEB TAKE yöntemlerini karşılaştırmaktır. Bu amaçla hastaların işlem öncesi ve sonrası elde olunan bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntüleri; işlem görüntüleri ve raporları; işlem sonrası görüntüleri tekrar değerlendirilerek tümörün tedaviye cevabı modifiye RECIST kriterlerine göre değerlendirilmiştir. İşlem öncesi ve sonrası hastaların karaciğer fonksiyon testleri; alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri; kanama zamanları gibi laboratuvar bulguları; klinik yatış bilgileri ve takip notları; görüntüleme bulguları kaydedilmiştir. Her hastanın işlem öncesi Child-Pugh evresi; Okuda evresi ve CLIP evresi belirlenmiştir. Hastaların perkütan alkol enjeksiyonu, perkütan radyofrekans ablasyonu, tümör rezeksiyonu, karaciğer nakli gibi sağkalımı etkileyecek ek tedavi görüp görmediği tespit edilmiştir. Hastalardan eksitus olanların ölüm nedenleri ve tarihleri kaydedilmiştir.

Bu veriler; konvansiyonel TAKE ve DEB TAKE grupları arasında karşılaştırma yapmak amacıyla kullanılmıştır. Her iki grupta; tümörün tedaviye cevabı; hasta sağkalım süreleri ve uygulanan işleme bağlı gelişen komplikasyonların şiddeti ve türü istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

3. GENEL BİLGİLER:

3.1. KARACİĞER ANATOMİSİ:

Karaciğer abdominal kavitenin sağ üst kadranına yerleşmiştir. Sağ hemidiafragmanın hemen altında yer alır. Sağ ve sol triangular ligaman, raund ligaman, falsiform ligaman ile yerinde sabitlenmiştir. Aslında bu ligamanlar gerçek bir ligaman yapısında değildir. Avasküler yapıdadırlar ve karaciğerin Glisson kapsülü ile devam ederler.

Falsiform ligamanın tabanında hepatik venler inferior vena kavaya (IVC) dökülürler. Morfolojik olarak falsiform ligaman karaciğeri ön yüzeyde sağ ve sol loblara ayırsa da fonksiyonel olarak bu ayırım doğru değildir.

Ligamentum teres (round ligaman) fetal hayatta açık olan umblikal venin (duktus venosus) kalıntısıdır. Fetal hayatta umblikal venden gelen kanın büyük kısmı duktus venosus aracılığı ile IVC'a şant yapar. Portal hipertansiyon durumunda umblikal ven rekanalize olarak karın ön duvarında kaput medusa olarak isimlendirilen portosistemik şantı oluşturabilir.

Karaciğerin kranial yüzeyinde diafragma ile arasında *bare area* denilen çıplak kısım bulunur.

Sağ triangular ligaman ve sağ koroner ligaman posterior kaudale uzanarak karaciğeri retroperitona bağlar.

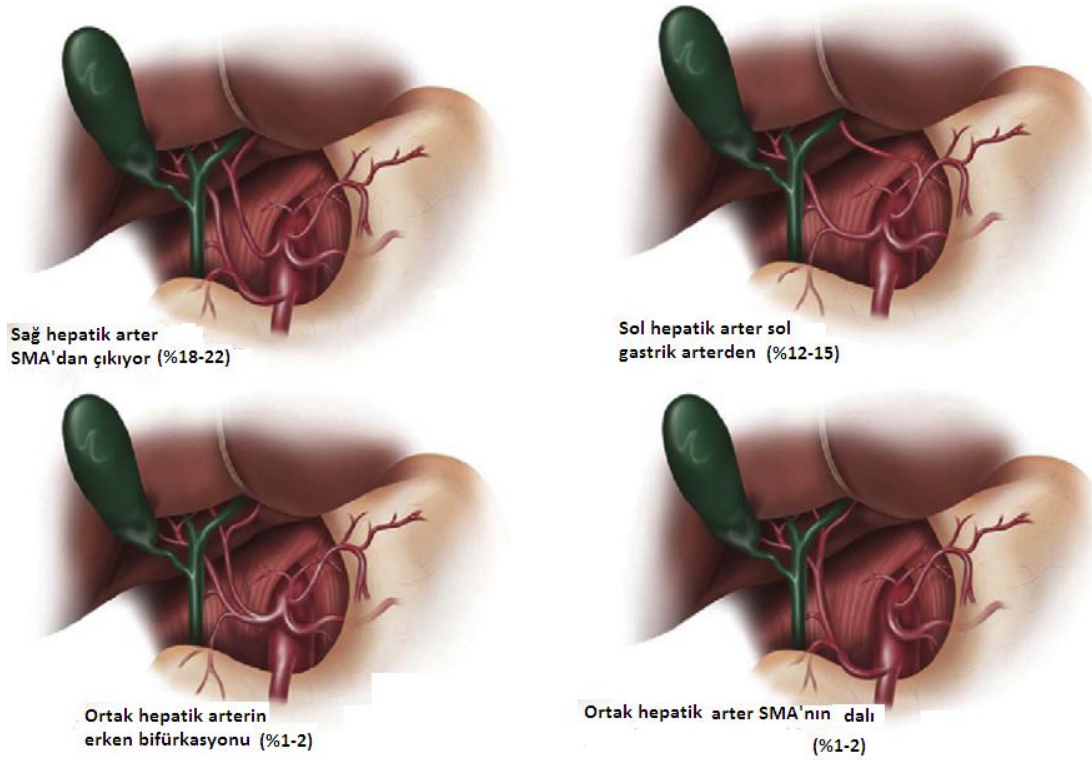
IVC ile kaudat lob ve sağ hepatik lob arasında kaval ligamanların bağlanmasıyla oluşan sıkı bir ilişki vardır. Bu ligamanlarda portal triad ve hepatositlerin olduğu karaciğer dokusu yer alabilmektedir. Dolayısıyla hepatik cerrahisi sırasında bu alanlar dikkatle serbestleştirilmezse kanama ve safra kaçağı oluşabilir.

3.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi

Karaciğerin internal anatomisini bilmek lezyonların lokalizasyonunda bir kolaylık ve aynı zamanda cerrahi yaklaşım için bir gerekliliktir. Fransız cerrah ve anatomist Claude Couinaud (1922-2008) 1957 yılında Karaciğer: Anatomik ve Cerrahi Çalışma isimli makalesinde karaciğerin segmental anatomisini tarif etmiştir. Daha öncesinde karaciğerin dış yüzeyindeki anatomik işaretlere dayalı bölümlendirme yapılırken, Couinaud hepatik fonksiyonel anatomiye vasküler ve bilier dağılıma göre yapmıştır.

Vücut ağırlığının %2-3'ünü oluşturan karaciğer en büyük solid organdır. Morfolojik ve fonksiyonel anatomiye göre farklılık gösteren iki lobu vardır (Şekil 1).

Hepatika komunist; çölyak trunkusun üç dalından biridir. Diğer iki dalı splenik arter ve sol gastrik arterdir. Hepatika komunist laterale devam ederek hepatica proper ve gastroduodenal artere dallanır. Gastroduodenal arter kaudale uzanarak piloru ve proksimal duodenumu besler. Pankreasa birkaç adet indirek dal verir. Hepatika propriya ise hepatoduodenal ligamanın medialinde seyrederek Karaciğere girdiğinde sağ ve sol hepatic arter dallarına ayrılır. Sağ gastrik arter varyasyonel olarak hepatic arterden orijin alabilir. Safra kesesine giden sistik arter sıklıkla sağ hepatic arterden orijin alır. En sık karşılaşılan arteriyel varyasyonlar Şekil 3’de özetlenmiştir.



Şekil 3. Hepatic vaskülarizasyonun sık varyasyonları (17).

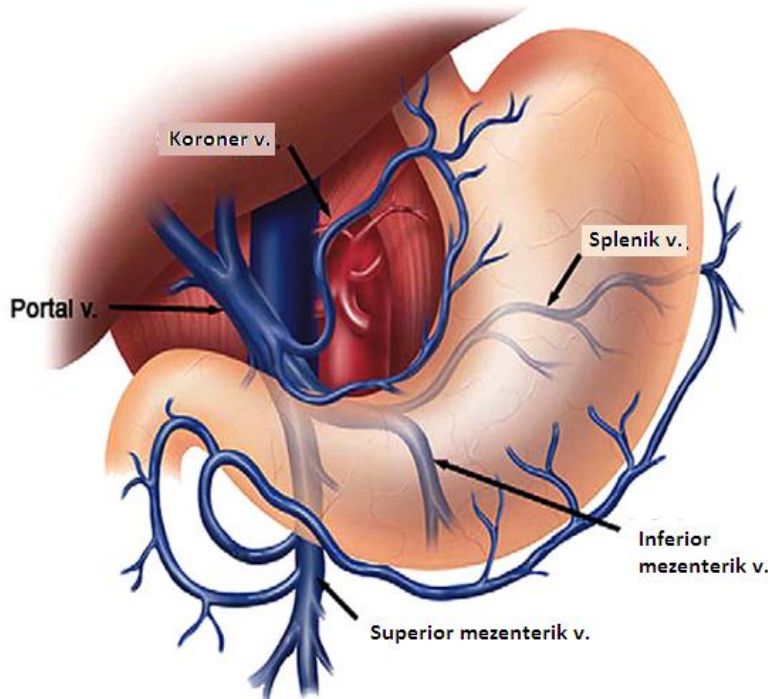
En sık varyasyon aberan (replaced) hepatic arterlerdir. Bu varyasyonda dominant hepatic arterler hepatica propriyadan değil, alternatif bir orijinden dallanırlar. Aberan sol hepatic arter tipik olarak sol gastrik arterden köken alır ve lesser omentumdan geçerek karaciğerin sol lobunu besler. Bu varyasyon hastaların yaklaşık %15’inde görülür. Aberan sağ hepatic arter hastaların %20’sinde görülür. Sıklıkla superior mezenterik arterin bir dalıdır. Sol hepatic arterin aberan olduğu durumlarda karaciğere giriş yeri değişmezken sağ aberan hepatic arter sıklıkla hepatoduodenal ligamanın posterolateralinden seyredererek karaciğer sağına girer.

Karaciğer parankim beslenmesinde portal ven ve hepatic arter olmak üzere ikili sistemin olması nedeniyle vücudun diğer kesimlerinden farklıdır. KHK lezyonlarının non

tümöral karaciğer parankiminden farklı olarak hepatik arterden kanlanması kemoembolizasyon yöntemini mümkün kılmaktadır.

3.1.2.2. Portal Ven:

Karaciğeri besleyen kanın büyük kısmı portal venden gelir. Şekil 4.'de gösterildiği gibi, portal ven superior mezenterik ven ve splenik venin pankreas boynunun arkasında birleşmesiyle oluşur. Koroner (sol gastrik) ven, sistik ven, sağ gastrik ven ve pankreatikoduodenal ven dalları portal vene dökülür. Portal vende valf sistemi yoktur; basınç 3-5 mm Hg olup düşük basınç sistemidir. Koroner (sol gastrik ven) klinik olarak önemlidir. Portal hipertansiyon geliştiğinde koroner ven. portosistemik şantı sağlayan major vendir. Gastroözefageal varisleri koroner ven besler. Portal ven hepatoduodenal ligaman içerisinde en arkadaki yapıdır. Karaciğer hilusunda sağ ve sol portal venlere ayrılır. Kaudat lobun sağ yarısına küçük bir portal ven dalı ana dallanmadan hemen önce veya sonra çıkabilir.



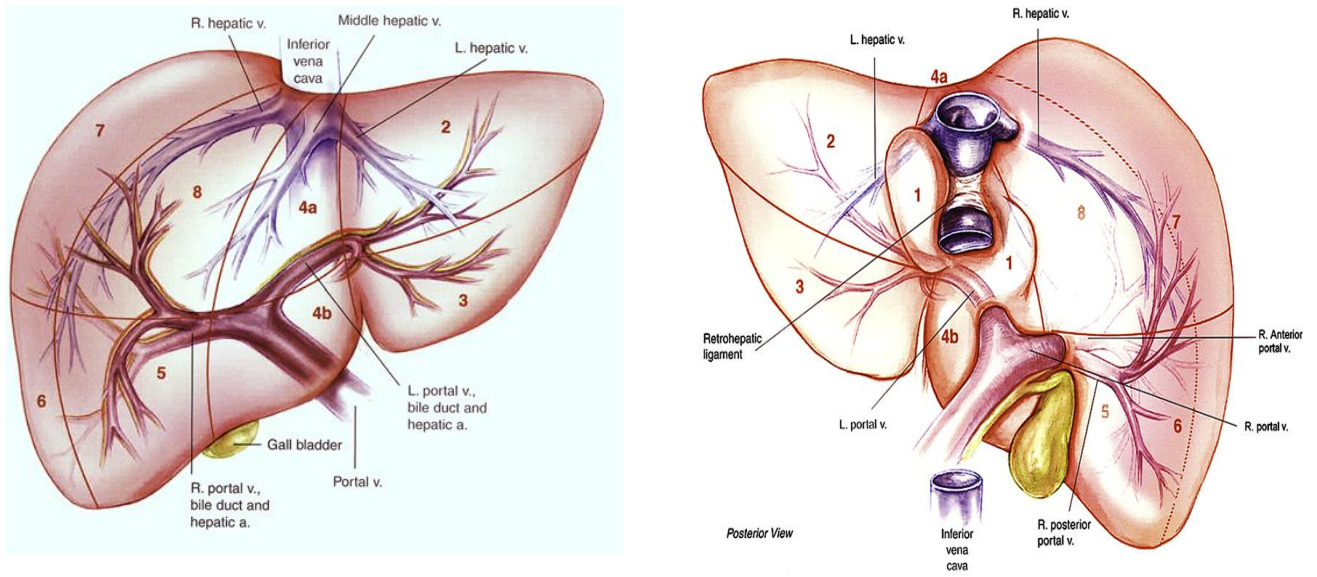
Şekil 4. Portal ven. (17).

Sol portal venin iki kısmı vardır. Baştaki transvers kısmı ve daha sonraki umblikal kısmı. Umblikal kısmı umblikal fissüre uzanır. Kaudat lobun dallanması değişken olsa da çoğunlukla sol portal venden dal alır.

3.1.2.2. Hepatik Ven:

Karaciğerin venöz drenajı vena kava inferiora (VCI) dökülen hepatik venlerle olur. Sol ve orta hepatik venler direk olarak VCI'ya dökülebilir veya daha sıklıkla birleşerek kısa ortak bir trunkus halinde vena kavaya açılırlar. Sağ hepatik ven tipik olarak daha geniştir. Kısa bir ekstrahepatik segmenti vardır ve direk olarak VCI'ya drene olur. Ayrıca kısa retrohepatik venler aracılığıyla VCI'ya direk açılan venler de vardır. Hepatik venler, portal venlerden farklı olarak Glisson kapsülü ile çevrelenmemiştir. Bu sebeple USG'de portal venöz sistem duvarının daha hiperekoik olması ile hepatik venlerden ayrılabilir.

Karaciğerin venöz anatomisi; önden ve arkadan görünüşü ile Şekil 5.'de özetlenmiştir (18).



Şekil 5. İntrahepatik vasküler ve bilier anatomi, anterior ve posterior açılardan görünüşü (18, 19).

3.2. HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA KARACİĞERİN GÖRÜNTÜLENMESİ

Bütün kanserlerin kesin ve doğru tanısı öncelikli ve kritik öneme sahip bir konudur. Malign hastalıkların çoğunda biyopsi örneklerinin patolojik incelenmesi ile tanı konulmaktadır. Son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki teknik gelişmeler sonucu olarak sirotik hastalarda KHK tanısı giderek artan oranlarda iğne biyopsisi ve patolojik inceleme yapılmadan konulmaktadır.

KHK hastalarının %90'ından fazlasında karaciğer sirozu bulunmaktadır ve bu hastalarda ölümlerin önemli bir sebebini karaciğer yetmezliği oluşturmaktadır (20, 21, 22, 23). Sirotik hastalarda KHK insidansının 5 yılda ortalama %25 artış gösterdiği

hesaplanmıştır (24, 25, 26). KHK hastalarında; tümörün erken tanısı sağkalım artışında önemli bir faktördür. Bu sebeple bütün klinik kılavuzlar sirotik hastalarda KHK'nin olabildiğince erken tanısı için stratejiler belirlemektedir (27, 28).

Sirotik hastalarda KHK taraması temelde batın ultrasonu (US) ile nodülün araştırılmasıdır. Tespit edilen lezyonların birçoğu hastaya veya tümöre ait engelleyici durumlardan dolayı biyopsi ile incelenememektedir. Tümörün yerleşimi, pıhtılaşma bozuklukları ve asit varlığında iğne biyopsisi yapılamamaktadır. Ayrıca biyopsi sonrası hemoraji; tümörün biyopsi yoluna ekilmesi gibi riskler de bulunmaktadır.

KHK karsinogenezi üzerine yapılmış çalışmalarda saptanamayacak kadar küçük olan bir KHK odağının 2 cm çapa ulaşması için 4-12 ay geçtiği görülmüştür (29,30). Bundan dolayı 3 cm çapından daha küçük bir tümörü yakalayabilmek için sirotik hastaların görüntüleme ile takipleri 6 ay aralıklarla yapılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastaların daha kısa aralıklarla takip edilmesine gerek yoktur çünkü yüksek risk tümörün daha hızlı büyümesini gerektirmemektedir.

Sirotik hastalarda KHK takibi için önerilen strateji, serum alfa fetoprotein (AFP) konsantrasyonu ve karaciğer ultrasonografi incelemesini 6 ayda bir tekrarlamaktır (31).

AFP iyi bir tarama testi değildir. Sensitivitesi %39-64; spesifitesi %76-91 aralığında olup pozitif prediktif değeri %9-32 olarak hesaplanmıştır. Ultrason incelemesinin; HbsAg (+) hastalarda %71 sensitivite ve %93 spesifitesi vardır. Fakat pozitif prediktif değeri yalnızca %14'dür (29).

KHK için en önemli risk faktörü etiyolojisinden bağımsız olarak karaciğer sirozunun varlığıdır (32). Sirotik hastalar içerisinde kronik viral enfeksiyonu (hepatit B ve C) olanlar ve yüksek miktarda alkol alanlar KHK için daha yüksek risk taşımaktadırlar (27,33). KHK tanısının daha erken konulabilmesine imkan verdiği için yüksek risk taşıyan hasta grubunda görüntüleme ile takip yapılması önerilmektedir (27, 34, 35).

Multidetektör bilgisayarlı tomografideki teknik gelişmeler; daha hızlı yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi ile KHK'nin tipik görüntüleme özelliklerinin tespit edilmesi kolaylaşmıştır ve biyopsi alınmadan sadece görüntüleme bulgularına dayanılarak KHK tanısı konulan hastaların oranı giderek artmaktadır (36, 37, 38). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafından yapılan bir araştırmada 1992 ile 2008 yılları arasında histolojik olarak doğrulanmamış KHK tanısı konma miktarı; histolojik tanı konulan KHK miktarına göre 2,5 kat arttığını göstermiştir. Biyopsisiz tanı konulan vakalardaki artış; klinik kılavuzlardaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Artık görüntüleme yöntemlerinde tipik KHK

özellikleri gösteren nodüller için kılavuzlarda tedavi öncesinde biyopsi endikasyonu bulunmamaktadır (39).

Sirozlu hastalarının takibinde hangi görüntüleme yöntemi kullanılırsa kullanılsın; yazılan rapor için en önemli kısmı olup standart formatta; yeterince detaylı ve kolaylıkla anlaşılabilir olması gereklidir (40). Bulguların yazana bağlı olarak sıralandığı serbest metinli raporlama modeli sebebiyle büyük ölçekli rapor analizleri yapılamamaktadır. (41). Ek olarak sirotik hastalarda bulguların tarifinde radyologlar arasında uyumsuzluklar bulunmaktadır (42, 43). Standart bir tanımlama sistemi olmadığı için radyologlar aynı bulguların tarifinde farklı terimleri kullanmaktadır. Klinisyenler bu durumda hastanın önceki ve sonraki raporlarını kıyaslamakta zorlanmakta ve hatta yanlış anlamalar olabilmektedir (44, 45).

Meme Görüntüleme ve Data Sistemi (Breast Imaging–Reporting and Data System (BI-RADS)) American Radyoloji Koleji (American College of Radiology (ACR)) tarafından geliştirilmiş ve başarısı kanıtlanmış ilk kullanılan yapılandırılmış raporlama yöntemidir (41). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu (U.S. Food and Drug Administration) yapılandırılmış raporlamanın avantajları dolayısıyla BI-RADS’ın bütün mamografi raporlarında kullanılmasını şart koşturmaktadır (46).

Karaciğer Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (Liver Imaging–Reporting and Data System (LI-RADS)) ACR tarafından KHK kuşkusuyla yapılan dinamik BT ve MR incelemelerinin raporlamasında kullanılmak üzere yeni geliştirilen standardat raporlama ve data toplama sistemidir. Kaloifornia Üniversitesi (University of California, San Diego) ve Thomas Jefferson Üniversite Hastanesi (Philadelphia, Pennsylvania) LI-RADS’ın ilk versiyonunu ortaklaşa geliştirmişler ve şu anda Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bütün hastanelerde sistem kullanılmakta ve yeni katkılarla geliştirilmektedir (44).

LI-RADS amaçları arasında lezyonların tarifinde farklılıkları azaltmak; klinisyenlerle iletişimi sağlıklı kılmak; karar verme süreçlerini kolaylaştırmak (örnek: karaciğer nakli, ablasyon tedavisi veya kemoterapi kararları); BT ve MR’dan beklenen bilgilerin raporda belirtilmesini; raporların içeriğini ve yapısını standardize ederek sağlamak; sonuçları karşılaştırmakta kolaylık sağlamaktır (47).

Andrei S. Purysko ve arkadaşlarının yazdığı bir makalede (48) LI-RADS temelleri, terminolojisi, BT ve MR bulgularının kategorizasyonu anlatılmıştır. ACR resmi internet sitesinde (www.acr.org) belirtilen ilk versiyonuna göre bilgiler sunulmuştur.

3.2.1. LI-RADS'a Genel Bakış

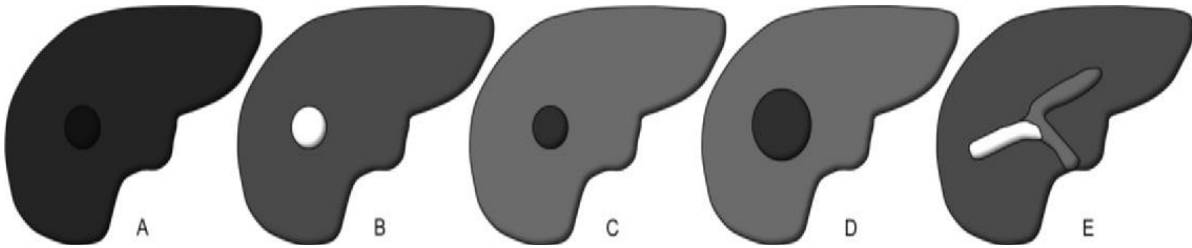
LI-RADS ile görüntüleme bulguları birden beşe kadar katagarize edilmiştir. Radyolog her bulgunun KHK için ne kadar anlamlı olduğunu derecelendirir. “Bulgular” terimi “lezyon” terimi yerine kullanılması tercih edilmektedir çünkü bazı bulgular (perfüzyon farklılıkları gibi) görüntüleme bulgusu iken histolojik bir karşılığı yoktur.

Tanısal karar aşamasında bulgular LI-RADS ile kesin KHK (LR- 5) veya kesinlikle benign (LR-1) olmak üzere beş kategoriye ayrılır (44, 49, 50). KHK özelliklerinden yalnızca bir kısmı görülüyorsa LR-4 (olasılıkla KHK) veya benign bulgulardan bir kısmı mevcutsa LR-2 (olasılıkla benign) kullanılır. LR-3, bulguları olasılıkla benign veya KHK olarak tanımlanamayacağı durumlarda kullanılır (40).

Şu andaki LI-RADS versiyonu tedavisiz hastalardaki bulguların yalnızca ve ancak KHK riski taşıyan hastalarda kullanılmasını gerektirir ve yalnızca BT ve MR’da ekstraselüler kontrast madde kullanıldığı zaman kullanılabilir. Hepatosit spesifik kontrast ajanlara (özellikle gadoksetate disodium veya Gd-EOB-DTPA, Eovist veya Primovist; Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany), ilgi ve artan bilgi, LI-RADS sisteminin sonraki versiyonlarında bu kontrast ajanla yapılan MR bulgularına yer verilmesini gerektirmektedir (44).

3.2.2. KHK İçin Major Görüntüleme Bulguları:

KHK tanısı için kontrastlı multifazik BT ve MR incelemelerinde beş major görüntü bulgusu vardır (Şekil 6).



Şekil 6: LI-RADS'ın KHK için beş major bulgusu: kitlesel lezyon (A), arteryal fazda boyanma (B), portal venöz fazda boyanmama (hipoenhansment) (C), çapta 1 yıl içerisinde 10 mm'den fazla artış (D), ven lümeni içerisinde tümör (E).

3.2.2.1. Kitle Konfigürasyonu

Kitle yer kaplayan bir oluşum olup KHK için dinamik BT ve MR’da izlenen major bulguların ilkidir. LI-RADS sisteminde kitlesel lezyonun özellikleri şunlardır:

1. Portal venöz fazda halkasal kontrastlanması. Kapsülün veya psödokapsülün varlığına işaret eder
2. Kontrastsız imajlarda görülebilmesi. MR’da difüzyon ağırlıklı görüntülemeye izlenmesi; T2 veya T2* ağırlıklı görüntülerde izlenmesidir.
3. Sınırlarının olması, kapalı (çevresi olan) bir geometrik şeklinin olması;
4. Karaciğer konturunda fokal düzensizlik oluşturması;
5. İntraparankimal yapılarda distorsiyona yol açması (40).

3.2.2.2. Arteryal Fazda Boyanma

Lezyonun tamamı veya bir kısmı çevre karaciğer parankimine göre arteryal fazda yüksek kontrast tutulumu gösterir.

Sirotik karaciğerde KHK tanısı konulabilmesi için arteryal fazda boyanma en güvenilen ve en önemli major bulgudur (38, 50, 51). BT ve/veya MR’daki bu bulgu, lezyondaki anormal arteryal vaskülarizasyonun yani neoanjiogenezin karşılığıdır. Neoanjiogenez bütün karsiniogenez süreçlerinde önemli bir basamaktır. KHK lezyonunda vasküler beslenme; non-tümöral karaciğer parankiminden farklı olarak ağırlıklı olarak portal venden değil hepatik arterdendir. Arteryal fazda boyanma; lezyonun ağırlıklı olarak hepatik arterden beslendiğini gösterir (52, 53).

Portal hipertansiyon gibi birçok neden karaciğerin normal kontrastlanma dinamiklerinde gecikmeye sebep olabilir. Bu sebeple bazı hastalarda “arteryal boyanma” görünümünün; incelemenin portal venöz fazında, arteryal fazında olduğundan daha belirgin görülebileceği akılda tutulmalıdır (40).

3.2.2.3. Portal Venöz Fazda Kontrast Yıkanması (washout):

Portal venöz fazda veya daha geç fazda kontrast yıkanması (washout-hipoenhansmant) KHK için major BT ve MR bulgularından biridir. Bu bulgu özellikle arteryal fazda boyanma ile bir arada olduğunda KHK tanısı için çok güçlü bir göstergedir (54). Bu bulgu yaygın olarak “yıkanma (washout)” olarak tanımlansa da LI-RADS terminolojisinde bu kelime kullanılmamıştır.

Portal fazda kontrastlanmama; lezyonda erken venöz drenaja ve neoanjiogenezin sonucu olan KHK odağına yönelik azalmış portal venöz akıma bağlıdır. Böylece lezyonu saran çevre parankim kontrastlanırken, KHK odağı düşük atenüasyon veya intensite göstermektedir (54, 55).

Sirotik karaciğerde fibrotik dokular tipik olarak geç kontrast tutulumu gösterirler. Bu durumda rejeneratif bir nodülün (veya hipertrofik psödokitlenin) çevresini saran fibrozis nedeniyle imajlarda hipoenhansmint görünüşü oluşabilir. Bazı olgularda, fibrotik doku kapsül veya psödokapsülü taklit edecek şekilde geç boyanma gösterbilirler (47, 56).

3.2.2.4. Bir Yıl İçerisinde 10 mm veya daha fazla boyut artışı olması:

Takip incelemesinde lezyonda boyutsal büyüme, KHK için yüksek öngörü değerine sahip bir bulgudur. Özellikle 2 cm'den küçük olan lezyonlar için bu çok daha fazla önemlidir. Çünkü küçük lezyonlarda KHK'nin klasik görüntüleme bulguları izlenememektedir (57, 58, 59). Eğer takip görüntüleme yöntemleri arasında 1 yıldan fazla zaman geçmişse zamana karşı boyutsal artış oranı hesaplanmalıdır (47).

3.2.2.5. Ven Lümeni İçerisinde Tümör Varlığı:

Tablo 1'de ven lümeni içerisinde kesin ve muhtemel tümör varlığını gösteren görüntüleme kriterleri açıklanmıştır.

Tablo 1. Ven lümeni içerisinde tümör varlığı bulguları

Tanımlama	Açıklama
Kesin tümör:	Lümen içerisinde arteryal fazda belirgin boyanma ve venöz fazda boyanmama
Olasılıkla tümör	Lümen içerisinde arteryal fazda olasılıkla boyanma Lümen içerisinde venöz fazda olasılıkla boyanmama Oklüde ven lümeninde genişleme olması Geç venöz fazda lümen patent olmamasına karşılık lümende erken fazlarda boyanma Lümen içerisinde belirgin difüzyon kısıtlanması Ven yerleşiminde genişlemiş, net sınırları seçilemeyen hipoenhansmint gösteren tübüler yapıların olması Venöz lümen içerisinde arterlerin görülmesi

KHK'de vasküler invazyon kötü prognozün göstergesidir (60). Tümör direk olarak portal vene veya hepatik vene invaze olabilir. Hepatik venlere invazyon daha seyrektr (61, 62).

BT veya MR çekiminde, arteryal fazın zamanlamasında gecikme olduğu durumlarda portal venlerin “erken” boyanması tümöral trombüs boyanmasını taklit edebilir. Portal venlerde arteryal fazda boyanma; arteriyportal şant varlığında ve retrograt (hepatofugal) akım varlığında da gelişebilmektedir. Portal vene benzer olarak, hepatik venlerin erken boyanması arteriyovenöz şant varlığında veya sağ atrium ve suprahepatik inferior vena

kavadan retrograt (reflü) akım varlığında oluşabilir. Bu durum hepatik ven lümeni içerisinde arteriyel boyanan tümör trombusunu taklit edebilir (47). Tümör trombusunun genellikle heterojen kontrastlanması; daha homojen kontrastlanan şanta bağlı kontrast madde dolumu ve retrograt akımdan ayırmaya yardımcıdır.

Sirotik hastalarda portal hipertansiyona ve venöz staza bağlı olarak portal ven trombusu gelişme insidansı artmıştır (62). Trombüste genellikle damar belirgin olarak genişleme göstermez; pıhtı kontrast madde ile boyanmaz; içerdiği hemosiderine bağlı olarak T2 ağırlıklı MR görüntülerinde düşük sinyal intensitesi izlenir (51). Tümör trombusu ile sıradan bir pıhtıyı ayırt etmek, pıhtı kavernöz transformasyon ile sarılmış ise çok zor olabilmektedir.

3.2.3. KHK’i destekleyen diğer görüntüleme bulguları:

Yukarıda sayılan major özelliklere ek olarak KHK tanısını destekleyen yardımcı görüntüleme bulguları da vardır. Bu bulgular şu şekilde maddelenerek özetlenebilir:

1. T2 AG’lerde orta veya belirgin düzeyde hiperintensite
2. Lezyonda kapsül (veya psödokapsül) görünümü
3. Lezyonun mozaik paternde izlenmesi (örneğin, nodül içinde nodül görünümü)
4. Lezyonun difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens olması (difüzyon kısıtlılığı)
5. Karaciğer parankiminde fokal olarak yağ depozisyon alanları bulunması
6. Demir ile yüklü karaciğer parankiminde demirden korunmuş alanların varlığı.

KHK için yardımcı olan bu bulguların varlığında LI-RADS kategorisi artırılabilir (47). Kapsül; psödokapsül ve mozaik görünüm gibi bazı bulgular hem BT hem MR’da izlenebilir. T2 sinyal artışı ve difüzyon kısıtlanması MR bulgusudur. Tümör içinde yağ da MR’da daha iyi gösterilebilir (43).

KHK tanısında gadolinyumla yapılan MR görüntülemenin; US ve BT görüntülemeden daha duyarlı ve spesifik olduğu kanıtlanmıştır (36, 63, 64, 65).

MR’da karaciğer parankimi ve karaciğer lezyonları; T2 ağırlıklı sekanslar, T1 ağırlıklı in-faz ve out-faz görüntüler, difüzyon ağırlıklı sekanslar ve dinamik gadolinyumlu 3 boyutlu multifaz görüntüler kullanılarak değerlendirilir (66).

3.2.4. Sirotik karaciğerde benign lezyonu destekleyen görüntüleme bulguları:

LI-RADS ile benigniteyi destekleyen yardımcı görüntüleme özellikleri de şu şekilde listelenebilir:

1. T2 AG’de belirgin uniform hiperintens görünüm.

2. T2 AG'de belirgin uniform hipointens görünüm.
3. Lezyonun içinden geçen; distorsiyone olmamış damar yapılarının izlenmesi.
4. Dinamik imajlarda kan havuzu karakterinde kontrastlanma olması.
5. Lezyonun progresif olarak kontrast tutması (septalar ve skar alanları hariç)
6. Tedavisiz izlemde, lezyonun çapında 10 mm'den fazla azalma olması.
7. Klinik (Budd-Chiari gibi bazı klinik durumlarda; kontrastla boyanan displastik nodüller sık görülür).

Bu kriterler major kriterlerin yokluğu durumunda, bulgunun kategorisinin düşürülmesi için kullanılır (22).

3.2.5. LI-RADS Kategorileri:

3.2.5.1. LR-5 Kategorisi

LR-5 bulgu kesin KHK'dir. Bu kategori radyolog, bulguların %100 KHK'e ait olduğuna eminse kullanılır. Bu kategorideki bir lezyona iğne biyopsisi yapılmasına gerek yoktur (47). Bu grupta: arteriyel fazda boyanan 10 mm'den büyük kitlelerden; portal venöz fazda kontrastlanmama; 1 yıl içinde 10 mm veya daha fazla büyüme kriterlerinin biri veya ikisini taşıyan lezyonlar bulunur.

LR-5 bulgular boyutuna göre iki alt gruba ayrılır: A: (≥ 10 mm fakat < 20 mm) ve B (≥ 20 mm). Spesifiteyi artırmak için, LR-5 A grubundaki lezyonlar iki major kriteri taşımalıdır. Çünkü 2 cm'den küçük olan bu boyuttaki lezyonları olduğu için karaciğer nakli yapılmış, fakat karaciğer spesmeninin patolojik incelemesinde KHK bulunamamış hastalar vardır (54, 67). B kategorisindeki lezyonlarda bir veya iki major bulgu olması gereklidir. Ven lümeni içerisinde tümör bulunma kriterlerini taşıyan lezyonlar diğer major bulgular olmasa da LR-5 kesin KHK kategorisi içerisinde dirler.

3.2.5.2. LR-4 Kategorisi

LR-4 bulgular olasılıkla ama kesin olmayan KHK'yi gösterir. LR-4 lezyonlar da boyuta göre A (< 20 mm) ve B (≥ 20 mm) olmak üzere iki alt gruba bölünmüştür. LR-5B bulgularda olduğu gibi B kategorisindeki bulgularda olasılıkla KHK tanısı için A kategorisinden daha az ek görüntüleme bulgusuna ihtiyaç duyulur. Ven lümeninde olasılıkla tümör varlığını gösteren bulgular da LR-4 kategorisindedir (47).

3.2.5.3. LR-3 Kategorisi

LR-3 bulgular KHK için daha düşük olasılığı gösteren bulgulardır. Bu katagori LR-4 veya LR-2 kategorilerine sokulamayan ara bulguların hepsini içermektedir. Ek olarak; LR-4 veya LR-5 kategorisindeki lezyonlar iki yıl boyunca boyutsal olarak sabit ise LR-3 kategorisine sokulurlar (47).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Topluluğunun (American Association for the Study of Liver Disease) son güncellenen kılavuzlarına göre; US'da 10 mm'den küçük lezyonlarda 3 ay ara ile US görüntülemenin tekrarlanması önerilmektedir. 10 mm'den büyük olan fakat KHK için tipik sonografik özellikleri taşımayan lezyonlarda multifazik BT veya MR ile ileri araştırma yapılması ve görüntüleme kılavuzluğunda biyopsi yapılması önerilmektedir (68).

3.2.5.4. LR-2 kategorisi

LR-2 bulgular olasılıkla benignidir. Radyolog bulguların benign olduğuna yüksek oranda inanıyorsa (fakat %100 emin değilse) bu kategori kullanılır. Bulguların benign olduğuna minimal şüphe varsa kullanılmalıdır. Karaciğerde görülebilecek benign lezyonların çok çeşitli olabilmesi nedeniyle LI-RADS bu grup için spesifik bir kriter önermemektedir. Bu kategoriye uyan bulgular genel benign bulgular olmasına karşılık biraz atipik görünüm özellikleri göstermektedir.

Sirotik karaciğerde önemli bir yanlış tanı sebebi olan fokal perfüzyon farklılıklarına özel dikkat gösterilmelidir. Bu alanlar arteryal fazda fazla kontrastlanan alanlardır. Sıklıkla tümöral olmayan arteryo-portal şantlara veya parankimal venlerin fokal obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişir (69, 70). Genellikle karaciğerin periferinde yerleşen kama şekilli alanlardır. T1 ve T2 ağırlıklı imajlarda etrafını saran karaciğer parankimi ile izointens görünümündedir. Güvenlikle LR-1 olarak karakterize edilebilirler. Fakat perfüzyon farklılıklarına konturlarda ondülasyon eşlik ediyorsa kitlesel bir lezyondan ayrımı zor olur (70). Nodüler arteryal faz kontrastlanma alanları LR-2 olarak karakterize edilirler ancak, eşlik eden T2 sinyal artışı gibi anormallikler varsa, perfüzyon farklılığı tanısından uzaklaşarak bulgu, boyutuna ve diğer özelliklerine göre LR-3 veya LR-4 olarak tanımlanmalıdır. Ek olarak bazen fokal perfüzyon farklılıklarının KHK gibi fokal karaciğer lezyonlarına sekonder gelişebileceği akılda tutulmalıdır (71).

Hepatoselüler adenom ve fokal nodüler hiperplazi her ikisi de benign lezyonlar olup genellikle arteryal fazda boyanma gösterirler. Bu sebeple LR-2 olarak tanımlanırlar. Sirotik karaciğerde bu iki lezyon çok nadiren izlenir (51, 66).

3.2.5.5. LR-1 Kategorisi

LR-1 bulgular kesinlikle benigndir. Bu kategori, radyolog bulguların benign olduğundan %100 eminse ve KHK düşündüren hiçbir bulgu yoksa kullanılır (47). LR-2’de olduğu gibi LR-1 için spesifik kriterler tanımlanmamıştır. Bunun yerine izlenebilecek benign bulguların bir listesi Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Kesin ve olasılıkla benign KHK bulguları

Tanım	Örnekler
Kesinlikle benign	Kist, hemanjiom, fokal yağ depozisyonu ya da yağdan korunmuş alan, kesin benign olan hipertrofik psödokitte, kama şeklinde perfüzyon farklılığı, fibrozis, homojen siderotik nodüller
Olasılıkla benign	Atipik kist, hemanjiom, fokal yağ depozisyonu ya da yağdan korunmuş alan, kesin benign olan hipertrofik psödokitte, yuvarlak ve yamasal perfüzyon farklılıkları, atipik konflüent fibrozu, fokal skar alanları, arteryal fazda boyanmayan 2 cm’den küçük bazı atipik nodüller, heterojen siderotik, T1’de hipointens veya steatotik nodüller, progresif olarak kontrastlanan lezyonlar, geniş olduğu için (2 cm’den büyük) görülebilen nodüller

Özet olarak LI-RADS, KHK hastalarında görüntüleme yöntemlerinde standart bir raporlama oluşturmak için geliştirilmiştir. Bulguların taşıdığı KHK olma olasılıklarına göre beş kategori tanımlanarak klinisyenlerle iletişimin ve önceki raporlarla kıyaslamanın daha sağlıklı yapılmasını sağlamaktadır. Bu sistem halen geliştirilmeye devam edilmektedir. LI-RADS’ın gelecekteki versiyonlarında US bulguları ve hepatosit spesifik MR kontrast maddeleri ile yapılan görüntülemelerin tanımlanması, LR-4 ve LR-3 lezyonlar için takip veya biyopsi kararlarının kesinleşmesi, lokal ablatif tedavilere (radyofrekans ablasyon, kemoembolizasyon ve radyoembolizasyona) ve sistemik kemoterapilere cevap kriterlerinin dahil edilmesi beklenmektedir.

3.3. HEPATOSELÜLER KANSER (KHK):

KHK malignleşmiş hepatoselüler hücre topluluğundan oluşan bir neoplazmdır (72, 73). Patolojik örneklerde, KHK makroskopik olarak; “masif” (tek geniş kitle ve bazen eşlik edebilen satellit nodül); “nodüler” (multipl, karaciğer parankiminden kesin olarak ayrılabilen nodüller) ve “diffüz”(multipl, karaciğeri dolduran milimetrik nodüller) olarak sınıflandırılır (73). Küçük KHK tabiri tümörün boyutu 2 cm veya daha küçükse kullanılır (72, 73).

MR görüntülemesinde; T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda KHK lezyonu değişken sinyal özellikleri taşır (74, 75). T1 AG'de yüksek sinyal özelliği intratümöral yağ, bakır veya glikojen varlığında, çevre parankimde çinko artışında izlenebilir (74, 76). Out-faz görüntülerde yağ içeriği sinyal kaybı alanları olarak izlenir (77). T2 ağırlıklı görüntülerde orta derece sinyal artışı KHK için oldukça spesifiktir. Çünkü displastik nodüller enfarkta uğramamışlarsa hiperintens görülmezler (74, 78, 79). Ancak, sirotik karaciğerin hafif hiperintens-izointens, granüler heterojen görünümünden dolayı T2 AG'de KHK'i görmek zor olabilmektedir. Solunum artefaktları, özellikle asitli hastalarda tanıda zorluğa yol açabilir (80, 81).

Kelekis ve arkadaşlarının (75) yaptığı geniş çaplı, çok merkezli bir çalışmaya göre KHK'nin MR'da en sık görüntüleme bulgusu T1 AG'de hipointensite; T2 AG'de hiperintensite, arteryal fazda difüz heterojen boyanma ve venöz fazda "wash-out"dur. Bu çalışmada ayrıca 1,5 cm'den küçük KHK odaklarının T1 ve T2 AG'de izointens olabildiği ve sadece arteryal fazda izlenebildiği görülmüştür. Bazı KHK odakları displastik nodülleri taklit ederek T1 AG'de hiperintes, T2 AG'de hipointens görünümde olabilirler (75, 78). Arteryal fazda boyanma göstermesi ayırıcı bir özellik olsa da hastanın kardiyovasküler dinamiklerine bağlı olarak arteryal faz gecikebilir ve dinamik görüntülemenin "arteryal fazında" KHK lezyonları "boyanmamış" izlenebilir. Bu sebeple kontrastlı MR incelemesinde dinamik görüntüler 6 fazlı alınarak KHK lezyonunun arteryal boyanması vizüelize edilmeye çalışılır (82, 83, 84, 85).

Portal venöz fazda veya daha geç fazlarda KHK odakları tipik olarak genellikle çevresel kontrastlanan bir kapsül içerisinde boyanmayan odak şeklinde izlenirler (78, 86), bu görünümün KHK için sensitivitesi % 89; spesifitesi %96'dır (87). Nadiren KHK venöz fazda da hiperintens görülebilir. Özellikle erken evre KHK (2 cm'den küçük) odakları arteryal fazda izo-hipointens izlenebilmektedirler. Bu görünüm olasılıkla tümörde normal portal kanlanmanın azaldığı ancak henüz arteriyozyasyonun tamamlanmadığı karsinogenez aşamasını yansıtmaktadır (88, 89).

Histolojik ve radyolojik olarak bazı benign nodülleri displastik nodüllerden ayırmak zor olabilmektedir. Radyolojik olarak malignansi düşündüren bulgular şunlardır:

1. Kitle boyutunun 2 cm'den büyük olması.
2. T2 AG'de hiperintens görünüm.
3. Venöz fazda *wash-out* görülmesi.
4. Geç fazda lezyonda kapsülün boyanması.
5. Lezyon boyutlarında takipte artış olması (78).

Kontrastsız T1 AG'de hiperintens olan nodüllerde; çıkarmalı görüntüler kontrastlanmanın tanınmasında daha faydalı olabilirler. Tümöral olmayan arteryal fazda boyanan nodüller belirgin morfolojik özellikleri ile KHK'den ayrılabilirler. Arteryal fazda boyanan nodüllere literatürde: spesifik olmayan arteryal boyanan lezyon/nodül; neoplastik olmayan arteryal fazda boyanan lezyon; arteryal fazda boyanan psödolezyon ve geçici arteryal atenüasyon (intensite) farklılıkları alanları gibi birçok isim verilmiştir (87, 90, 91, 92). Bu terimler arteryal hipervaskülarizasyondan dolayı KHK'i taklit eden bazı non-spesifik antiteleri tanımlamaktadır (93). Arteryal fazda kontrastlanan bir lezyonun geç fazlarda hipointens olması KHK tanısını spesifik kılan önemli bir özelliktir. Ueda ve arkadaşlarının (94) yaptığı 32 KHK lezyonunu kapsayan bir çalışmada (ortalama çapları 2,5 cm) dinamik BT anjiyografide bütün tümörleri çevreleyen kontrastlanan bir halo veya "boyanan korona"sı olduğunu bulmuştur. Bu faydalı işaret, tümörün portal venöz drenajı ile ilgilidir. Fakat tekniğin invaziv olması, pahalı olması ve tek lezyona yönelik olması, bütün karaciğer için uygulanamaması gibi sebeplerle pratikte faydasızdır. KHK lezyonlarının portal venöz drenajı portal venin tümöral trombüsü sıklığının yüksek oluşu ile bağlantılı olabilir. Geniş tümörler daha değişken bir patern sergilerler. Fibröz septa ve nekroz alanları ile ayrılan nodüller mozaik patern gösterirler. Bu tümörler sıklıkla T2 AG'de yüksek sinyal intensitesi gösterirler ve heterojen kontrastlanırlar (85, 95).

İki cm'den daha büyük olan geniş tümörler genelde tanısal bir sorun oluşturmazlar. Sirotik karaciğer görüntülemesinde temel problem 2 cm'den küçük olan arteryal fazda boyanan nodüllerin ayırıcı tanısıdır.

KHK'lerin %13 kadarı difüz tip KHK (96) olup MR'da görünüşleri belirgin heterojen; perimatif hepatik kitle ve portal vende tümör trombüsü şeklindedir. Serumda artmış AFP oranları eşlik eder.

Sirotik hastalarda malign olmayan portal venöz trombüsü prevelansı % 0,65 ile % 15,8 aralığındadır (97, 98). Portal venin KHK ile malign trombüs insidansı %5 ile %44 arasında olduğu raporlanmıştır (99). Otopsi serilerinde daha yüksek oranlar raporlanmıştır (100). Portal ven içerisindeki malign trombüsün her zaman parankimal bir tümör ile direk teması vardır. Ven içerisinde T2 AG'de artmış sinyal intensitesi malign trombüsü düşündürür. Malign portal ven trombosü durumunda vende dramatik bir genişleme olurken benign trombüslerde ven çapı normale yakın genişliktedir (101).

Malign trombüs tanısında neovaskülarizasyon yüksek spesifitede bir bulgu olup gadolinyumlu gradyant-eko görüntüler görülmesine ve nontümöral trombüsten ayırmakta yardımcıdır (101). Non-tümöral bir trombüsün; içerdiği hemosiderine bağlı olarak çok

düşük sinyal intensitesi vardır. Hâlbuki malign trombüs tümör ile benzer sinyal intensitesi ve kontrastlanma paterni gösterir (102). Nadiren benign trombüslerde de kontrast tutulumu izlenebilir (101).

Görüntüleme ile makro vasküler invazyonlar kolaylıkla tanınabilirken mikrovasküler invazyonların gösterilmesi imkânsızdır. Fakat mikrovasküler invazyonlar küratif tedaviler için kontraendikasyon değildir (103). Gene de, mikrovasküler invazyon rezeksiyon veya karaciğer nakli sonrası tümör rekürensi ile bağlantılıdır (104, 105).

Çok nadiren KHK safra kanalı içerisine büyüyerek tıkanma sarılığına yol açabilir. Bu durumda sıklıkla portal ven içerisinde de tümör büyümesi vardır (100).

BT’de kullanılan bir terim olan *geçici hepatik atenüasyon farklılığı* teriminden MR’a uyarlanmış olan *geçici hepatik intensite farklılığı (GHIF)* peritümöral dokuda arteryal fazda izlenen fazla kontrast tutulumunu tanımlamak için kullanılır (106). Portal venin malign oklüzyonu veya tümör basısı sonucu hepatik arter akımının arttığı bölgeleri tanımlar. Bu olgularda GHIF kama şekilli olup portal akımın azaldığı segment veya loba tekabül eder (107).

Peritümöral kontrast tutulumu arteriportal şantlara bağlı olabilir. Bu şantlar KHK’de spontan olarak oluşabileceği gibi biyopsi ve ablasyon gibi girişimlere sekonder de gelişebilirler (93,106). Bu olgularda peritümöral boyanma tümör boyutunun arteryal fazda fazla ölçülerek transplantasyon kararını etkileyebilir. Arteryal faz görüntüleri geç faz ve T1, T2 AG ile karşılaştırarak tümör ölçümleri dikkatle yapılmalıdır.

3.3.1. Hepatoselüler Karsinomda Evreleme:

Kanserlerin klinik evrelemesi prognozu tahmin etmede ve tedavi yaklaşımını belirlemede kılavuzluk yapar. Birçok kanser türünde evreleme yalnızca primer tümörün özelliklerine bakılarak yapılabilir. KHK evrelemesinde durum farklıdır. Çünkü KHK hastalarında verilebilecek tedaviyi seçebilmek için değerlendirilmesi gereken iki hastalık vardır: karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser. KHK için çok sayıda evreleme sistemi geliştirilmiştir: modifiye TNM, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Okuda, Child-Pugh ve diğer sınıflandırma sistemleri (108). KHK evrelemesinde çok sayıda sistem oluşturulmuş ve halen yenileri önerilmektedir. Bu kadar değişik evrelemelerin yapılmasının nedeni KHK hastalarının tanı ve tedavisinde önemli olan dört özelliği kapsamaya çalışmalarıdır. Bu dört özellik şunlardır:

1. Altta yatan karaciğer hastalığının derecesi
2. Tümörün boyutu
3. Tümörün ilgili yapılara yayılımı
4. Metastazların varlığı

ABD’de organ nakillerini organize eden kuruluş olan UNOS, KHK hastalarında karaciğer nakli kararı verirken modifiye TNM evrelemesini kullanmaktadır (103). Modifiye TNM evre II olan KHK hastaları (tek 2-5 cm aralığında tümör veya 3 cm’den küçük 3 adet tümörü olan hastalar), karaciğer dışına yayılımı olmayan ve/veya makrovasküler invazyonu olmayan (portal veya hepatik venlere gibi) karaciğer nakli için uygun grubu oluşturmaktadır (103).

Modifiye TNM sınıflandırması; KHK nedeniyle karaciğer nakli yapılacak hastaların belirlenmesinde Milan kriterlerini karşılamaktadır (109). Milan kriterleri kılavuzlarda karaciğer nakline gidecek hastaların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Milan kriterleri Mazzaferro ve arkadaşlarının (109) yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Bu çalışmada; 5 cm’den küçük tek KHK odağı olan veya 3 cm’den küçük olmak üzere en fazla üç adet nodülü olan 35 hastanın karaciğer nakli sonrası %85 toplam sağkalım ve %92 rekürens olmaksızın sağkalım oranlarının olduğu saptanmıştır.

3.3.1.1. TNM Evreleme Sistemi:

Amerikan Kanser Birleşik Komitesi (The American Joint Committee on Cancer (AJCC)) TNM evreleme sistemini 2010 yılında revize etmiştir (110). 2002 yılındaki sınıflandırmaya benzer olarak prognozun en önemli göstergeleri şunları içermektedir: tümör sayısı, tümörün vasküler invazyonu ve yayılımı (111,112). Ishak ve ark. tarafından tanımlanan fibrozis skorlaması (112) 0-6 arasında fibrozisi derecelendirir ve prognostik bir göstergedir.

Primer Tümör (T):

TX: Primer tümör gösterilemedi

T0: Primer tümör yok

T1: Vasküler invazyonu olmayan soliter tümör

T2: Vasküler invazyonu olan soliter tümör veya 5 cm’i geçmeyen multipl tümörler

T3a: 5 cm’den büyük multipl tümörler

T3b: Portal/hepatik ven major dalını tutan tek/multipl herhangi bir boyutta tümör

T4: Komşu organlara direk tümöral invazyon (safra kesesine yayılım hariç)

Lenf Nodları (N):

NX: Tutulan lenf nodu gösterilemedi

N0: Lenf nodu metastazı yoktur

N1: Rejyonel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M):

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz

Fibroz Skoru (F):

F0: Fibroz skoru 0-4 arasında (hiç yok-orta derece fibrozis)

F1: Fibroz skoru 5-6 arasında (ciddi fibrozis veya siroz)

Anatomik Evreleme (Prognostik gruplar):

Evre I:	T1	N0	M0
Evre II:	T2	N0	M0
Evre IIIA:	T3a	N0	M0
Evre IIIB:	T3b	N0	M0
Evre IIIC:	T4	N0	M0
Evre IVA:	-	N1	M0
Evre IVB:	-	-	M1

Fibrozis skorlaması tümör evrelemesinde kullanılsa da klinik olarak önemli bir prognostik faktördür (111, 112, 113, 114, 115). TNM evreleme sistemine göre 5 yıllık sağkalım oranları şu şekildedir (111):

- Evre I – Yüzde 55
- Evre II – Yüzde 37
- Evre III – Yüzde 16

AJCC TNM evreleme sistemi rezeksiyon veya transplantasyon tedavisi uygulanacak hastaların seçiminde geçerli olan tek evreleme sistemidir (116).

Ciddi karaciğer hastalığı olan kişilerde prognoz öncelikle karaciğer fonksiyonlarına bağlıdır. Hong Kong’da yapılan bir çalışmada altta yatan sirozun sağkalıma etkisi araştırılmıştır (117). Hepatit B’e sekonder KHK olan hastalarda TNM evreleme sistemine ve tümör boyutuna göre sağkalım sirotik olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılmıştır. Beş cm’den küçük soliter tümörü olan hastalarda beş yıllık sağkalım sirozu olan ve olmayan hastalarda benzer bulunmuştur (%61’e karşılık %62). Diğer taraftan 5 cm’den büyük tümörü olan sirotik hastalarda beş yıllık sağkalım daha kötü olmuştur (%28’e karşılık

%40). Büyük tümör boyutları olan böyle hastalarda prognozu tahmin etmede Okuda ve CLIP sistemlerinin daha kullanışlı olduğu bulunmuştur.

3.3.1.2. Okuda Evreleme Sistemi :

Okuda sistemi TNM sınıflandırmasından farklı olarak tümör boyutunun yanı sıra sirozun derecesini ölçen üç kriter daha içermektedir. Bunlar: asit miktarı, serum albumin düzeyi ve bilirübin düzeyidir. Okuda evreleme sistemi Tablo 3’de özetlenmiştir (118).

Tablo3. Okuda evreleme sistemi.

KRİTER	POZİTİF	NEGATİF
Tümör boyutu	> %50	< %50
Assit	Klinik olarak var	Klinik olarak yok
Albümin	<3 mg/dL	>3 mg/dL
Bilirübin	>3 mg/dL	< 3 mg/dL
Evre I	Hiç pozitif kriter yok	
Evre II	Bir veya iki tane pozitif kriter	
Evre III	Üç veya dört tane pozitif kriter	

Tümör boyutu; tümörün en büyük çapı ile transvers ekseninde karaciğerin en büyük çapı ölçülerek yarısından çok veya az olarak belirtilir.

Bir çalışmada sağkalım süreleri Okuda evre I için 8,3; evre II için 2,0 ve evre III için 0,7 ay olarak hesaplanmıştır (118). Okuda sisteminde ne vasküler tutulum ne de nodal metastaz değerlendirilmektedir. Bu evreleme sistemi ile evrelenen hastaların çoğu rezeksiyon için uygun olmayan grupta bulundukları için Okuda sistemi pür olarak klinik skorlama sistemidir ve cerrahide önemli olan vasküler tutulum ve nodal metastazı içermemesi problem oluşturmamaktadır.

3.3.1.3. CLIP Skorlama Sistemi:

Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)) KHK için geliştirilmiş olan yeni bir prognostik evreleme sistemidir. Tümöre bağlı özellikler (makroskopik tümör morfolojisi, serum alfa-fetoprotein düzeyi ve portal ven trombüsü varlığı veya yokluğu); sirozun ağırlık indeksi ile bir arada kullanılır. Skorlama 0’dan 6’ya kadardır (Tablo 4.).

Tablo 4. CLIP Skorlama sistemi (119).

Parametre	Skor
Child-Pugh Evresi	
A	0
B	1
C	2
Tümör Morfolojisi	
Tek nodül; %50'den küçük	0
Multipl nodül; %50'den küçük	1
Masif veya %50'den büyük	2
Alfa –fetoprotein	
<400	0
≥400	1
Portal Vende Trombüs	
Yok	0
Var	1

Child-Pugh evreleme sistemi Tablo 5.'de özetlenmiştir. Child-Pugh sınıflandırma sisteminde; primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit gibi kolestatik hastalıklarda bilüribinin üst sınır değeri 1 puan için 4 mg/dL, 2 puan için 10 mg/dL olarak hesaplanmalıdır.

Tablo 5. Child-Pugh sınıflandırma sistemi (120, 146).

	1 PUAN	2 PAUN	3 PUAN
Toplam Bilürubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Assit	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Puan	Sınıflama	1 yıllık yaşam	2 yıllık yaşam
5-6	A	%100	%85
7-9	B	%80	%55-60
10-15	C	%45	%35

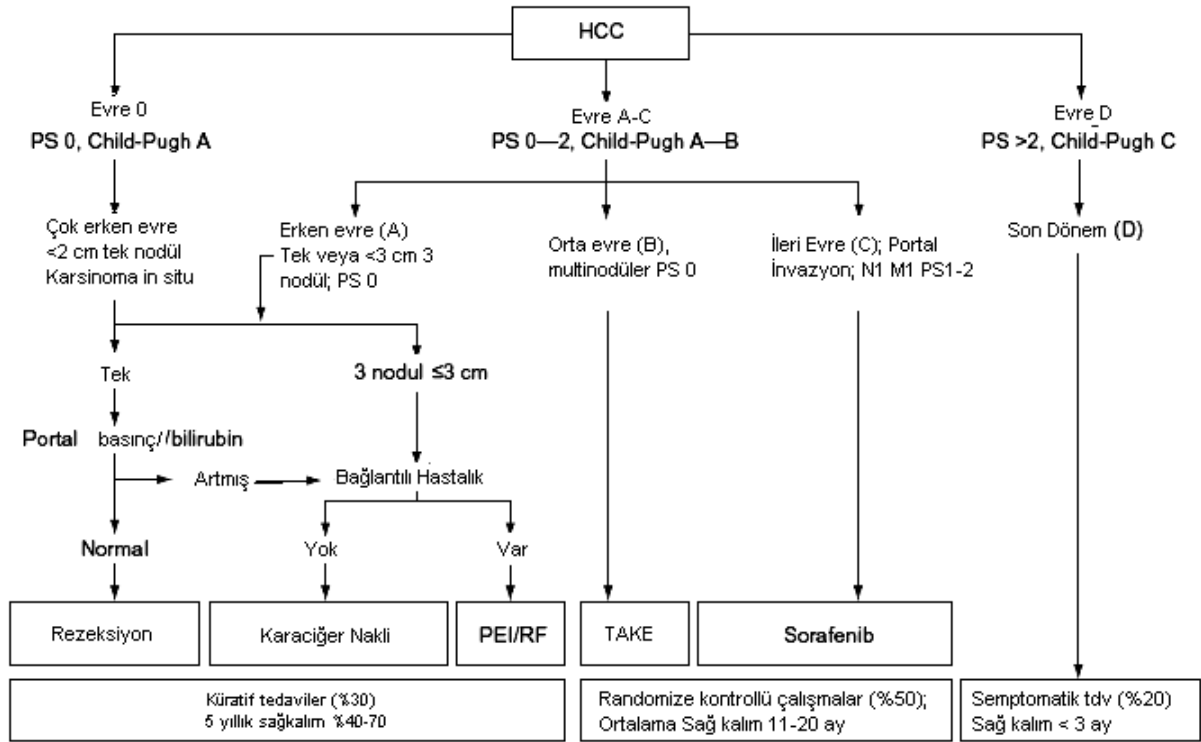
Birçok farklı coğrafi bölgelerde yapılmış olan çalışmalar CLIP sisteminin sağkalımı ön görmede TNM'nin önceki versiyonu; Okuda ve Child-Pugh sistemlerinden daha yüksek oranda doğru olduğu bulunmuştur (119, 120, 121, 122, 123). CLIP sisteminin cerrahi olmayan tedavi uygulanan hastalarda (TAKE gibi) prognostik öngörüsünün daha doğru olduğu gösterilmiştir (124).

Bir çalışmada CLIP skoru ile ortalama sağkalım oranları CLIP skoru 0 için 31 ay; 1 için 27 ay; 2 için 13 ay; 3 için 8 ay; 4 için 2 ay ve 5 için 2 ay olarak hesaplanmıştır (120).

Bazı çalışma grupları vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) gibi markırları ilave ederek CLIP skorlamasının prognozu ön görme değerini artırmaya çalışmaktadır.

3.3.1.4. *Barcelona Karaciğer Kanseri Klinik Skorlaması (BCLC):*

Barcelona sınıflandırmasında (The Barcelona Clinic Liver Cancer-BCLC); primer lezyonun yaygınlığı, vasküler invazyon, ekstrahepatik metastaz, Okuda evresi, hastanın performans durumu ve yapısal semptomların varlığına dayanılarak dört evre tanımlanmıştır (125). Hasta temelinde değil algoritmik bir yaklaşım olup bu sebeple eleştirilmektedir. En az iki ayrı çalışmada cerrahi tedavi görecekt hastaların sınıflandırılmasında AJCC TNM evreleme sisteminin de aralarında bulunduğu modellere karşı BCLC sistemi üstün gelmiştir (126, 127). Fakat daha geniş başka serilerde ise diğer evreleme sistemleri Barcelona sistemine üstün gelmiştir (116, 128). Halen diğer çalışmalarda Barcelona dışında kalan evreleme sistemleri ile belirlenen tedavilerin Barcelona “evresi”ne göre yapılan tedaviler kadar tesirli olduğu gösterilmektedir. Bu durum Barcelona sisteminin cerrahi veya girişimsel yöntemlerle tedavi edilecek hastalarda kullanılabilirliğini sınırlayabilir (129). Grafik 1.’de BCLC evreleme sistemi ve önerilen tedavi metodları gösterilmiştir.



Grafik 1. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi ve tedavi şeması (140). N1 rejiyonel lenf nodu metastazı, M1 uzak metastaz, PEI perkütan alkol enjeksiyonu; PS performans durumu; RF, radiofrekans ablasyonu, TAKE, transarteriyel kemoemolizasyon.

Erken evre (A) hastalar asemptomatik olup radikal tedaviler için uygun özelliklerde tümörleri vardır. Orta evre (B) hastalar asemptomatiktir ve multinodüler KHK odakları vardır. İlerlemiş evredeki (C) hastaların tümöre bağlı semptomları vardır, vasküler invazyon ve/veya karaciğer dışına metastazları vardır. Evre D olan hastaların ya Okuda III tümörleri vardır veya ECOG performans durumu 3 veya 4'tür. ECOG performans ölçeği; Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG) tarafından onkoloji hastalarının performansını skorlamak için geliştirilmiştir. Performans grubu 0 olan hastalar tam olarak aktif olup performanslarında herhangi bir kısıtlılık yoktur. Performans durumu 1 olan hastalar güç gerektiren aktiviteleri yapamazlar. Performans durumu 2 olan hastalar kişisel bakım yapabilir ama herhangi bir iş yapamaz durumdadır. Performans durumu 3 olan hastalar sadece kısıtlı kişisel işleri yapabilir. Performans durumu 4 olan hastalar tamamen yatağa bağımlıdır ve hiçbir iş göremez durumdadırlar (130).

Evre B ve C olan hastalarda rezeksiyon tedavisi uygun değildir. Bu evredeki hastalar palyatif tedaviler veya yeni tedavilerin araştırıldığı çalışmalar (faz II ilaç araştırması veya randomize kontrollü çalışmalar) için uygun adaylardır. Evre D grubunda olan hastaların prognozu ileri derecede kötü olduğundan yalnızca semptomatik tedavi ile yetinilmelidir.

3.3.1.5. Fransız Prognostik sınıflandırması:

Fransız Hepatoselüler Kanseri Tanı ve Tedavi Grubu (French Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire) 34 ülkede 30 aydan fazla tedavi görmüş 761 KHK hastasının verilerinin analizlerine dayanarak prognostik bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir (131). Bu sistemde beş prognostik faktör belirlenmiştir:

1. Karnofsky performans durumu
2. Serum bilirubin seviyesinin 50 mikromol/L (>2,9 mg/dL)'den fazla olması
3. Serum alkalik fosfatazın normalin en az iki misli artmış olması
4. Serum alfa-fetoprotein seviyesinin 35 ng/mL'den fazla olması
5. Ultrasonografide portal obstruksiyonun izlenmesi.

Bu kriterlere göre 3 gruba ayrılan hastalarda bir yıllık sağkalım yüzdeleri arasında belirgin farklılık saptanmıştır (sırasıyla %72, %34 ve %7)

3.3.1.6. Evreleme sisteminin seçimi:

KHK hastalarında sağkalımı en iyi öngören evreleme sisteminin hangisi olduğu hakkında bir fikir birliği yoktur (126). Genel olarak AJCC TNM gibi patolojik evreleme sistemleri özellikle rezeksiyon uygulanacak hastalarda prognozu klinik sistemlerden daha iyi öngörür. Evreleme sistemlerinden sadece AJCC evreleme sistemi, rezeksiyon veya nakil yapılan hasta kohortları üzerinde sınanmıştır. Okuda, Barcelona ve CLIP (124) sistemleri ise kötüleşmiş karaciğer fonksiyonları ve ileri evre KHK lezyonları olduğu için cerrahi tedavi uygulanamayacak olan hastalarda sonuçları tahmin etmede daha kullanışlıdır.

Amerikan Hepatopankreatobilier Birliğinin (American Hepato Pancreato Biliary Association) 2010 yılında güncellenen konsensusuna göre farklı hastalarda farklı evreleme sistemleri kullanılması önerilmiştir. Rezeksiyon ve karaciğer nakli planlanan hastalarda sonuçları tahmin etmek için TNM sistemi; cerrahi için aday olmayan ileri evre KHK hastalarında da BCLC şeması kullanılması mutabakatına varılmıştır (132).

3.3.1.7. Sağkalımı etkileyen diğer faktörler:

KHK hastalarında sağkalımı etkileyen en önemli iki faktör olan karaciğer hastalığının derecesi ve tümörün karakterine ek olarak çok sayıda başka faktörler tanımlanmıştır. Bunların başlıcaları şunlardır:

1. Yüksek veya düşük insidanslı bölgelerde yaşamak: İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde genel sağkalım daha düşük olmaktadır. Tedavi edilmeyen KHK hastalarının medyan sağkalım süreleri Asya ve Afrika gibi yüksek insidanslı bölgelerde bir-üç aydan daha kısa iken; göreceli olarak daha düşük insidansın olduğu Batı ülkelerinde sağkalım iki-dört ay arasındadır (133).

2. Tümör histolojisi: İyi diferansiye, berrak hücreli, fibrolameller tümörler ve enkapsüle tümörlerin prognozu daha iyi olmaktadır.

3. Serum alfa fetoprotein düzeyi: İlk gelişdeki serum AFP düzeyi tümörün boyutu ile bağlantılıdır (134). Serum AFP düzeyleri tümör çapı 3 cm'i geçtiğinde artmaya başlar ve tümörün US'daki karakterinde belirgin değişikliklerin izlendiği dönemde AFP artışı belirgin olarak hızlanır. Tümör boyutu 5 cm'i aştıktan sonra AFP seviyesi 1000 ng/mL ve 10,000 ng/mL arasında giderek yükselir. Tümörün boyutu ve histolojik özellikleri açısından eşitlenmiş gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda serum AFP düzeylerinin bağımsız bir sağkalım faktörü olduğu belirlenmiştir (135) ancak bu veriler karışıktır ve başka çalışmalarda doğrulanamamıştır.

4. Varyant östrojen reseptörleri: Varyant östrojen reseptörü pozitif olan tümörlerin ikiye katlanma süreleri daha kısa olup agresif davranış sergilemektedirler. Bazı çalışmalarda kötü prognozu tahmin etmede CLIP ve Barcelona sınıflandırmalarından daha iyi olduğu bulunmuştur (123) ancak günümüzde rutin olarak çalışılmaz.

5. Hepatit B ve C: Hepatit B virüsünün hepatektomi sonrası tümör rekürensindeki rolü tartışmalı bir konu olup ulaşılan veriler kafa karıştırıcıdır (117, 136). Birçok çalışmada hepatit C virüsü ile enfeksiyonda erken rekürens meyli HBV enfeksiyonundan daha yüksek olduğu bulunmuştur (137). Bu durum HCV enfeksiyonunda metakron karsiniogeneze bağlı olabilir.

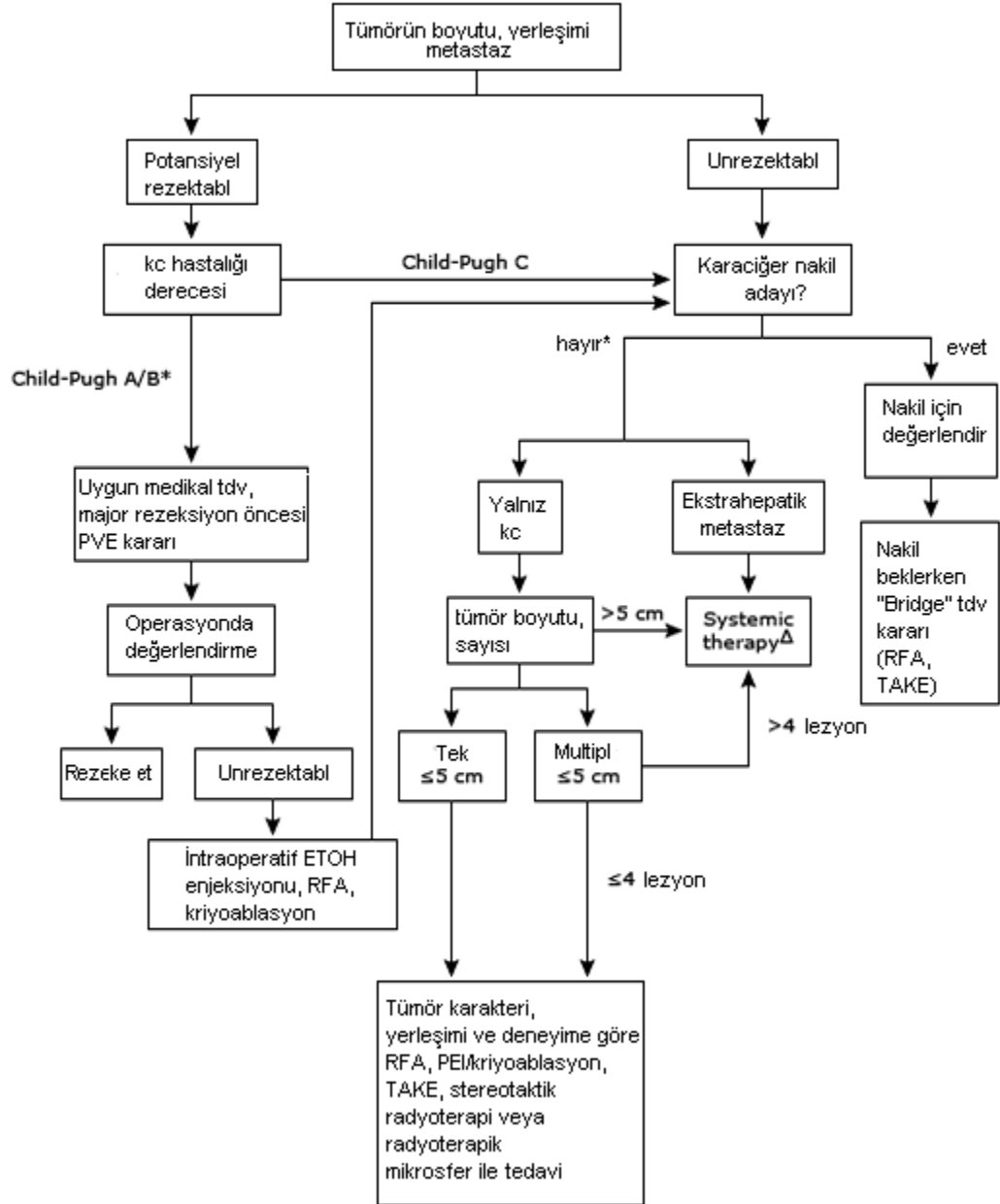
6. HBV'e bağlı KHK'de antiviral tedavi: HBV viral yükü (serum HBV DNA >106 kopya/mL) yüksek olduğunda rezeksiyon sonrası özellikle geç rekürens oranı artmaktadır(138, 139).

Sonuç olarak en çok kullanılan dört sistem AJCC'nin TNM sistemi, Okuda, Barcelona sistemleri ve CLIP skorlamasıdır.

3.4. HEPATOSSELÜLER KANSER TEDAVİSİ:

KHK siroz zemininde oluşan agresif bir tümördür. Hastanın karaciğer rezervleri sıklıkla tedavi seçeneklerini belirlemektedir. Tedavi seçenekleri: cerrahi tedaviler (örneğin rezeksiyon, karaciğer nakli) ve cerrahi olmayan tedaviler (örneğin: radyofrekans ablasyonu (RFA) ve diğer termal ablasyon yöntemleri; perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), kriyoablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE); radyoterapi (RT), radyo embolizasyon ve sistemik tedavilerdir) olmak üzere iki gruba ayrılır (116).

KHK için kanıta dayalı tedavi stratejisi toplamda yüzden birkaç fazla sayıda olan randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır. Hemen bütün tedavi önerileri bu araştırma çalışmalarının kritik yorumlanmasına dayanmaktadır. Klinik olarak hastalar hastalık evresine göre gruplandırılır ve her evre için endike olan bir tedavi yöntemi bulunur. Grafik 2.'de KHK hastalarında tedavi akış şeması özetlenmiştir (198, 199).



Grafik 2. KHK için tedavi algoritması. ETOH: etanol; PEI: perkütan etanol enjeksiyonu; PVE: portal ven embolizasyonu; RFA: radiofrekans ablasyonu; TAKE: transkateter arteriyel embolizasyonu. * Child-Pugh B sirotik hastlar için rezeksiyonun uygunluğu oldukça tartışmalıdır. • Karaciğer nakli için Milan kriterlerinin dışında kalıyorsa evre küçültücü cerrahi (RFA, TAKE) uygulanarak karaciğer nakli için tedavi sonrası tekrar değerlendirilebilir. Sistemik tedavi seçenekleri klinik araştırmaya katılması veya sorafenib verilmesidir.

Ancak KHK tedavisinde algoritmik yaklaşımı sürdürmek; sürekli gelişen yeni tedavi yöntemleri ve endikasyonlardaki değişimler sebebiyle zordur. Ayrıca uygulanacak tedavi yönteminin seçiminde ilgili kurumun uzmanlık düzeyi önemlidir.

KHK lezyonu tespit edilen hastaların çoğunda altta yatan siroz bulunmaktadır. Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü ile enfeksiyon yaygındır. Ayrıca tedavilerin karaciğer yetmezliği gibi komplike ve ağır yan etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple KHK tespit edilen hastalar multi disipliner olarak değerlendirilmelidir. KHK hastalığının karmaşık yapısı ve olası tedavi seçeneklerinin çok sayıda olması nedeniyle KHK hastaları multi disipliner yaklaşımla hepatolog; patolog; radyolog; cerrah ve onkologdan oluşan bir ekip tarafından takip edilmelidir.

Daha eski tarihlerde KHK tanısı hemen her zaman hastalık ileri aşamada olup karaciğer fonksiyonlarında azalma olduğunda konulabiliyordu. Hastalık ilerlediğinde hiçbir tedavi şansı olmuyor; uygulanan tedaviler ile hasta sağkalımlarında artış gözlenemiyordu. Ayrıca cerrahi rezeksiyonun ve sistemik kemoterapi tedavilerinin morbiditesi oldukça yüksekti. Günümüzde çoğu hastaya kanser semptomları gelişmeden önce; karaciğer fonksiyonları korunmuş aşamada iken KHK tanısı konulabilmektedir. Ayrıca; sağkalımda artışa yol açan bazı yeni tedavi yöntemleri de geliştirilmiştir (32). Tedavilerden en iyi sonucun alınabilmesi için hastaların çok dikkatli seçilmesi ve profesyonel bir ekip tarafından uygulanması gerekmektedir.

Erken evre hastalık için etkili olduğu kanaati olan tedavi yöntemlerini (cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli, perkütan ablasyon); tedavi görmeyen grup ile karşılaştırma yapan randomize kontrollü bir çalışma yoktur ve yapılamamaktadır. Çünkü erken evre KHK hastalarının kür şansı vardır ve tedavisiz bırakılmamalıdır. Bundan dolayı günümüzde önerilen tedavi stratejileri önerilen tedavilerin uygulandığı kohortlar üzerine yapılmış birkaç yayının analizine dayanmaktadır.

Karaciğer nakli için ABD ve Avrupa'da daha kolay organ bulunabilirken dünyanın diğer bazı kesimlerinde karaciğer nakli ya yapılamamakta ya da çok sınırlı sayıda yapılabilmektedir. Karaciğer nakli tek KHK odağı olan dekompanse sirozu olan hastalarda ve erken multifokal hastalığı (3 cm'den küçük üç lezyona kadar) (109) olan hastalara uygulanması en iyi seçenektir (32). Fakat tek nodülü olan ve kompanse sirozu olan hastalarda en iyi tedavi seçeneği konusunda hala belirsizlik vardır (141).

Tedavilerin başarısını kıyaslarken hastalıksız sağkalım süresini (disease free surviance-DFS) kıyaslamak yaygın kullanılsa da yanıltıcı sonuçlara yol açabilmektedir. Çünkü ölüm ve tümör rekürensisi olmak üzere iki indeksin kompozisyonunu içermektedir.

KHK hastalarının çoğunluğunda siroz önemli bir mortalite sebebidir. Buna bağlı olarak hastalıksız sağkalım süreleri; tedaviye bağlı ölüm oranlarındaki farklılığa; tedavi sonrası tümör rekürens oranlarında farklılığa veya ikisine birden bağlı olarak değişir. Teorik olarak bir tedavi tümöre karşı daha az etkili olsa ve tedavi sonrası yüksek rekürens oranları izlense bile toplam sağkalım gerçekten etkili olan tedavi ile aynı hatta daha iyi bile hesaplanabilir. Bundan dolayı primer tedaviler arasında karşılaştırma yapmak için “hastalıksız sağkalım” parametresi yerine “sağkalım” parametresi seçilmelidir.

KHK lezyonunda tam yanıt oranları yüksek olan; potansiyel olarak kür şansı taşıyan tedaviler: cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli ve perkütan ablasyondur (32). Küratif olmayan tedaviler arasında sağkalımı pozitif olarak etkileyen tek tedavi transarteriyel kemoembolizasyondur (7). Arteriyel embolizasyon (kemoterapi olmadan) (142) ve internal radyasyon bir miktar antitümör aktivitesi (143) olsa da sağkalımı artırmak üzere bir faydasının olduklarına dair kesin kanıt yoktur.

Son olarak tamoksifen (7), anit-androjenler (144) veya oktreotid (145) gibi ilaçlar tamamen faydasızdır.

3.4.1. Cerrahi Rezeksiyon:

Sirotik olmayan KHK hastalarında tedavi seçeneği rezeksiyondur. Batı ülkelerinde bu grup hastalar bütün KHK hastalarının %5’i; Asya ülkelerinde ise %40’ını oluştururlar. Bu hasta grubunun geniş çaplı rezeksiyonları tolere edebilecek kadar karaciğer rezervleri vardır. Sirotik olan rezeksiyon adaylarında postoperatif karaciğer yetmezliği riski bulunduğu için hastalar dikkatle seçilmelidir.

Sirotik hastalarda sağ hepatektomi; sol hepatektomiye göre daha fazla post operatif dekompanasyon riski taşımaktadır. İki dekad önce, rezeksiyon sonrası uzun dönem sağkalım oranları çok düşüktü. Günümüzde rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %50’e ulaşmıştır (141). Sağkalım sürelerindeki bu artışın temelinde birkaç major ilerleme yatmaktadır: KHK hastalarına asemptomatik evrede tanı konulabilmesi; hastaların daha doğru şekilde evrenmesi; karaciğer fonksiyonlarının daha doğru ölçülebilmesi. Bu ilerlemeler sonucu; rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği nedeniyle eksitus olma riski yüksek olan hastalar tedavi öncesinde elenmekte; fayda görme şansı yüksek olan hastalar daha doğru seçilebilmektedir.

Uzun yıllar boyunca rezeksiyon adaylarının seçiminde Child-Pugh sınıflandırması kullanılmıştır (146). Fakat Child-Pugh sınıflandırmasının progresif öngörü değerinin kısıtlı ve tutarsız olduğu bilinen bir gerçektir. Mesela Child-Pugh A sınıfında olan hastalarda

ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu (bilirubin düzeylerinde yükselme, ciddi portal hipertansiyon, diüretik tedavi gerekliliği) (146) gelişmiş olabilmektedir ve bu durumların varlığında tümör rezeksiyonu kontraindikedir (147). Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletlerin’de tümör rezeksiyonu kararında portal hipertansiyon varlığı en önemli kriterdir. Klinik olarak portal hipertansiyon bulguları yoksa (veya portal ven kateterizasyonu ile portal ven-hepatik ven basınç gradyanti 10 mmHg’dan düşük ise) rezeksiyon sonrası iyi sonuçlar alınabilmektedir. Bu gruptaki hastalar rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği göstermezler ve 5 yıllık sağkalımları %70’den fazla olabilmektedir (140, 147).

Portal hipertansiyon bulguları olan hastalarda çoğunlukla asit şeklinde olmak üzere postoperatif dekompanasyon bulguları sıklıkla izlenir (147). Bu grup hastalarda 5 yıllık sağkalım %50’den az olmaktadır.

Portal hipertansiyon ve bilirubin yüksekliği olan hasta grubunda Child-Pugh evresinden bağımsız olarak 5 yıllık sağkalım %30’dan azdır (148).

Bu bilgilere dayanılarak; rezeksiyon kararı için portal basıncın ölçülmesinin anahtar rol oynadığı görülmektedir. Endoskopide özefagus varislerinin izlenmesi; diüretik tedavi ile kontrol edilebilen asitin varlığı ciddi portal hipertansiyon göstergeleri olup portal ven kateterize edilmeden rezeksiyon tedavisinden dışlanabilirler. Platelet sayısının 100.000 /mm³ den az olması ve eşlik eden belirgin splenomegali varlığında portal hipertansiyon düşünülmelidir.

Son yıllarda hasta seçiminin daha uygun yapılabilmesi ve cerrahi tekniklerde ilerlemeler sonrası rezeksiyon amaliyatlarında kan nakli ihtiyacı %10’dan daha aza inmiştir ve operasyona bağlı ölüm %1-%3 aralığına kadar düşmüştür (148, 149).

İntra operatif US (IOUS) kullanılarak tümörün lokalizasyonu ve evrelemesinin daha doğru yapılabilmesi anatomik rezeksiyon şansını artırmaktadır. Onkoloji perspektifinde bakıldığında; olası satellit nodülleri de içerecek şekilde anatomik rezeksiyon yapılması tümörle kısıtlı, temiz cerrahi sınırlı bir rezeksiyondan daha iyidir. Rezeksiyon materyallerinin patolojik incelemesi bu nosyonun doğru olduğunu göstermektedir (150).

Rezeksiyon için uygun yerleşimde olan bir nodülü trifazik BT veya MR’da göstermekle rezeksiyon endikasyonu konulur. Tümör boyutu kesin bir kısıtlayıcı faktör olmasa da vasküler invazyon riski ve tümörün dissemine yayılma riski nodülün boyutu ile beraber artmaktadır (150). Fakat bazı tümörler invazyon belirtisi göstermeden de geniş boyutlara ulaşabilmektedir ve cerrahi rezeksiyon güvenle uygulanabilmektedir. Rekürrens riski ise küçük tümörlerle aynı olmaktadır (148, 151).

Rezeksiyon öncesi kemoembolizasyonun veya tümörün bulunduğu lobun portal ven embolizasyonu gibi işlemlerin ek fayda sağladığına dair kanıtlar kesin değildir (152, 153, 154).

Portal ven trombozu; major rezeksiyon cerrahisi öncesinde; tümörün olmadığı lobda karaciğer büyümesini uyararak fonksiyonel kapasitesini artırmayı amaçlamaktadır. Ancak; malign hepatositler de büyüme faktörlerince uyarılarak kontrolsüz büyümeye başlayabilmektedirler. Portal ven obstrüksiyonu portal hipertansiyonda ani bir artışa neden olabilmektedir. Bu prosedürün faydalarının ve risklerinin geniş randomize kontrollü çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Rezeksiyon sonrası rekürens genellikle işlem sonrası takip eden 3 yıl içerisinde oluşmaktadır. Çoğu hastada rekürensler primer tümörün yayılımına bağlı olarak multifokal olmaktadır (155, 156, 157). Rekürenslerin tedavisi yeteri kadar araştırılmış bir konu değildir.

3.4.2. Karaciğer Nakli:

KHK hastalarının çoğunlukla tedavi şansları kısıtlıdır ve hayat beklentileri oldukça kısadır. Karaciğer nakli için KHK hastalarında seçim kriterlerinin çok katı olmasının rasyoneli bu gerçeğe dayanmaktadır (158). Karaciğer nakli sonrası; patolojik inceleme ile KHK odağı saptanan; işlem öncesi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyecek kadar küçük tümörleri olan hastalarda; soliter ve 5 cm'den küçük tümörleri olan hastalarda nakil sonrası sonuçlar mükemmel olmaktadır.

Fransa (159), İtalya (109), İspanya (160) ve Almanya (161) tecrübeleri göstermiştir ki 5 cm'den küçük soliter nodülü olan veya 3 cm'den küçük 3 nodülü olan hastalarda transplantasyon sonrası mükemmel sonuçlar alınmaktadır. Tarif edilen bu kriter Mazzaferrol ve ark. yaptığı bir çalışmadan sonra (109) Milano kriteri olarak bilinmektedir. Bu erken evre hastalıkta 5 yıllık sağkalım %70'i geçmektedir ve pratikte erken evre KHK için karaciğer naklinin açık bir endikasyonunu oluşturmaktadır.

Karaciğer nakli için kısıtlı olan organ kaynağı nedeniyle transplattan maksimum faydayı görecektir hastaları çok dikkatli seçmek gerekmektedir. Milan kriterleri nedeniyle dışlanan ancak karaciğer naklinden fayda görebilecek bir grup hasta bulunmaktadır (162, 163, 164). Ancak Milan kriterlerini genişletmek için günümüzde yeterli veri mevcut değildir. Şu anda kullanılan kriterler görüntüleme yöntemlerinin günümüzdeki kadar doğru olmadığı dönemde geliştirilmiş olup o dönem için anlaşılabilir bir şeydir (160, 165, 166). Çoğu ülkedeki nakil bekleme listesindeki hastalar KHK lezyonunda ilerleme olup kriter

dışına çıkmasına yetecek kadar süre beklemek zorunda kalmaktadır. Karaciğer nakli grubundan dışlanan hastalarda 5 yıllık sağkalım ise en fazla %50 civarında olmaktadır (162, 164, 167, 168, 169).

Ekstrahepatik yayılımı olmayan hastalarda rekürens riskini en çok artıran bulgu damarların makro veya mikro invazyonu olup (161, 170) tümör boyutu ve sayısı arttıkça damar invazyon riski de artmaktadır (171).

Karaciğer nakli bekleme listesinden ekstrahepatik yayılım oluşması, vasküler invazyon gelişmesi gibi nedenlerle dışlanan hastaların oranı 12 ay bekleme süresinde %25 kadar olduğu hesaplanmıştır (172). Eğer Milan kriteri daha ileri evredeki hastaları da içerecek şekilde genişletilirse bekleme listeleri uzayarak nakil şansı varken kaybeden hastaların miktarı artacaktır. Toplam sağkalım oranları kriterin genişletilmesine bağlı olarak beklenen aksine azalabilir.

Barcelona ve San Francisco çalışmalarında; nakil listesinden ilerlemiş hastalık nedeniyle ayrılanların oranı %25'e ulaştığında KHK tedavisinde karaciğer nakli ile toplam sağkalımın %60 oranında azalacağı hesaplanmıştır (primer olarak nakil yapılabilen hastalara göre) (148, 172). Mount Sinai verilerine göre kriter genişletilirse bu durumda liste uzadığı için listeden %50 oranında ayrılma olacağı ve sağkalım oranlarının çok daha fazla kötüleşeceği öngörülmektedir (173). Ayrıca birçok hasta, genişletilmiş kriter nedeniyle nakil bekleme listesinde ileri aşamalara ulaşmaya kadar daha uzun süre kalacaktır.

Karaciğer naklinde diğer sebeplerle nakil gerektiren hastalarla eşit şans tanımak için Amerikan Organ Nakilleri Komisyonu (UNOS) KHK hastalarına bazı avantajlı puanlama sistemi uygulamaktadır.

Patolojik incelemeler sonrası KHK tanısı ile karaciğer nakli yapılan hastaların beşte birinde KHK bulunmadığı anlaşılmıştır.

Birçok çalışma grubu nakil bekleme listesinde uzun süre bekleyeceği tahmin edilen hastaların tümör yükünü azaltmak ve tümörün ilerleyişini geciktirmek için TAKE uygulamaktadır (174). Ancak bu yaklaşımın; dekompanse hastalığı olan kişilerde karaciğer rezervini azaltarak eksitus riski taşıdığı bilinen bir gerçektir. Bundan dolayı nakil bekleyen bütün hastalara uygulanması tavsiye edilemez. Küçük tümörü olan hastalara ablasyon tedavileri (perkütan alkol enjeksiyonu, radyofrekans veya diğer tekniklerle) yapılmasının nakil listesinde bekleme süresi 6 aydan uzun olacağı tahmin ediliyorsa istatistiksel olarak maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir (175). Bu yaklaşımdaki temel risk tanısal biyopsi sonrası da görülebilen tümör ponksiyonuna bağlı ekilme olasılığıdır. Bu risk kötü

diferansiye ve çevresinde sağlıklı karaciğer dokusu bulunmayan periferik yerleşimli tümörlerde daha fazladır (176, 177).

3.4.3. Perkütan Ablasyon Tedavileri:

Erken evre KHK tümörü bulunup rezeksiyon veya karaciğer nakli için uygun olmayan hasta grubunda en iyi seçilecek tedavi perkütan ablasyondur. Japonyada bazı merkezlerde, KHK tespit edilen bütün hastalara ilk tedavi olarak perkütan ablasyon önerilmektedir (178). Lokal ablasyon tedavisini cerrahi rezeksiyon ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Tümör hücreleri kimyasalların enjeksiyonu ile (etanol, asetik asit, salin) veya ısı modifikasyonu ile (radyofrekans, mikrodalga, lazer, kriyoterapi) yıkıma uğratılabilir. Tedaviden bir ay sonra yapılan dinamik BT incelemesi ile tedavinin etkinliği değerlendirilir (27). Tümörde kontrast madde ile boyanma olmaması nekrozu ve dolayısıyla başarılı tedaviyi gösterir. Kontrastlanmanın devam etmesi ise ablasyon tedavisinin başarısız olduğunu gösterir.

Ablasyon sonrası rekürens oranı rezeksiyondaki kadar yüksektir. Rekürensler ablasyon alanına girmeyen tümöre yakın mikro satelit lezyonlardan kaynaklanabilmektedir.

Perkütan ablasyonlar genellikle US kılavuzluğunda yapılır. Etanol enjeksiyonu en iyi bilinen ve en çok çalışılan yaklaşımdır (179). Küçük boyutlu KHK'ler için perkütan ablasyon yöntemi yüksek oranda etkili; ucuz ve yan etkileri az olan bir yaklaşımdır. Etanol enjeksiyonu sonrası nekroz oranı 2 cm'den küçük olan lezyonlarda %90-100 arasındadır. 2 ve 3 cm arasındaki lezyonlarda nekroz oranı %70'e düşmektedir. 3 ve 5 cm arasındaki lezyonlarda ise nekroz oranı %50 olmaktadır (180). Uzun dönem çalışmalar göstermiştir ki Child-Pugh evresi A olan ve yüksek tümör nekrozu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %50'dir (181, 182, 183). Optimal cerrahi profili olmayan hastalardaki rezeksiyon sonuçları ile karşılaştırıldığında bu sonuçların oldukça iyi olduğu görülür (181).

Etanol enjeksiyonunun farklı günlerde birkaç defa tekrarlanması gerekmektedir. 3 cm'den büyük lezyonlarda bütün tümör hacmine etanol ulaşamadığı için nodülde nekroz tam olmamaktadır. Bu durum intratümöral septa varlığında da oluşabilmektedir. Septayı yıkmak ve etanol enjeksiyonunun etkinliğini artırmak için bazı yazarlar geniş KHK lezyonu olan hastalara işlem öncesi arteriyel embolizasyon yapılmasını tavsiye etmektedirler (184).

Tümör yatağında arteriyel fazda boyanan canlı tümör odaklarının tekrar büyümesi veya karaciğerin uzak kesimlerinde rekürens olması etanol ablasyonu sonrası neredeyse

kuraldır. Bundan dolayı etanole alternatif olabilecek perkütan ablasyon yöntemlerinin geliştirilmesi için büyük çabalar sarfedilmektedir.

Radiofrekans ablasyon (RFA) ile etanole göre daha az seansta daha büyük tümör hacmine ablasyon uygulanabilmektedir. Tek veya multipl elektrotları olan değişik sistemler vardır. Elektrotun lezyona yerleştirilmesi sonrası ısı elektrot komşuluğunda yüksek düzeye çıkartılarak tümörün geniş bir alanında nekroz oluşturur. 2 cm'den küçük tümörlerde RFA etkinliği etanol enjeksiyonu ile benzer olsa da tedavi için daha az sayıda seans yeterli olmaktadır (185, 186). 2 cm'den büyük lezyonlarda ise RFA, etanolden daha başarılı bulunmuştur (185, 186, 187). RFA hastalığın lokal kontrolünde başarılıdır ve sağkalım sürelerinde uzamaya yol açar (185-188).

Bunlara rağmen RFA çok pahalı bir işlem olup hastaların yaklaşık %10'nunda plevral efüzyon, peritona kanama gibi yan etkiler gelişmektedir (177, 189, 190). Prosedüre bağlı mortalite %0 ile %0,3 arasındadır (177, 189, 190). Peritona ekilme riski; özellikle subkapsüller yerleşimi, kötü diferansiye tümörlerde daha fazla olduğu için (176, 177) RFA bu tip lezyonlara uygulanmamalıdır.

Radyofrekansın etkinliği ısıнын lokal olarak yeterince yükseltilebilmesine bağlıdır. Tümör içinde kan akımının yüksek olduğu durumlarda yeterli sıcaklık artışı sağlanamamaktadır. Bazı yazarlar RFA ile aynı anda tümöral damar obstrüksiyonu uygulanmasını önermiştir (191). Bu manevra ile tümör nekroz alanı artırılabilse de ne kadar faydalı olduğuna dair kanıt yoktur. Daha karmaşık bir işlem olduğunda RFA'nın kullanımını kısıtlayabilir.

3.4.4. Küratif olmayan tedaviler:

KHK hastalarına uygulanan tedavi yöntemlerinin nihai amacı beklenen hayat süresini artırmaktır. Bir tedavi metodunun bunu başardığını göstermenin tek yolu önceki tedavi metodu ile ya da tedavisiz takip ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yapmaktır. Son 25 yılın İngilizce literatürünün sistematik bir taraması göstermiştir ki KHK'nin küratif olmayan palyatif tedavisinde çok kısıtlı sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Palyatif tedavilerden yalnızca TAKE'nin sağkalıma pozitif etkisi olduğu görülmüştür (7). Etketif bir tedavi uygulanamıyorsa hastaya gereksiz acı yaşatılmamalı ve hayat kalitesi yükseltilmeye çalışılmalıdır.

3.4.5. Transarteryel Embolizasyon ve Kemoembolizasyon

KHK lezyonu büyüdükçe neo-anjiogenez aktivitesi ile vaskülarizasyonu portal venden hepatik artere kaymaktadır (192). Çok erken aşamalarda tümör çok vasküler değildir, kan ihtiyacı portal venden karşılanır. Tümör büyüdükçe kan akımı giderek artan

oranda hepatik arterden sağlanır. Hatta iyi diferansiye KHK lezyonlarında bile kan akımı hepatik arterden sağlanmaktadır. Bu karakteristik özellik tümörün tipik radyolojik görünümüne neden olmaktadır. Arteryal obstrüksiyonun etkin bir tedavi seçeneği olmasının rasyonel temeli lezyonun kanlanmasıdaki bu özelliktir.

Akut arteryal tıkanma iskemik tümör nekrozuna yol açar ve tedavi sonrası objektif cevap oranları yüksektir. Hepatik arter obstrüksiyonu anjiyografik prosedürle yapılır ve transarteryal veya transkateter embolizasyon (TAE) olarak bilinir. TAE hemen öncesinde arter içine sıklıkla lipiodol ile süspanse edilmiş kemoteröpatik verilir ve bu işleme transarteryal kemoembolizasyon (TAKE) denir. Hepatik arter obstrüksiyonu birkaç farklı ajanın enjeksiyonu ile yapılabilir. Gelfoam 1 mm³ preparatlar şeklinde hazırlanmış ve yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Buna ek olarak polivinil alkol, alkol, mikrosferler, metalik koiller ve hatta otolog kan pıhtıları embolizasyon için kullanılmaktadır.

Bu prosedürde kateter hepatik artere kadar ulaştırılır ve sonra embolizasyon işlemi lobar ve segmental dallara olabildiğince selektif olarak; çevre tümöral olmayan karaciğer dokusuna en az hasarı verecek şekilde kullanılır. Her iki karaciğer lobunu tutmuş multifokal KHK durumunda toplam hepatik arter akımı obstrükte edilebilir. Ancak karaciğer yetmezliği riski yüksektir.

Kemoterapi arteryal obstrüksiyondan hemen önce yapılır. Kemoterapi ilacının lipiodol içerisinde suspense edilmesi alışılmış bir yöntemdir. Lipiodol, yağlı bir kontrast ajan olup lenfografi çalışmalarında kullanılmak için üretilmiştir. Lipiodol selektif olarak tümörün içine uygulanır ve bu durumda neoplastik hücrelerin kemoterapiye ekspozur olma süresi artar. Kemoterapi dozu tümörün lobda bulunma oranlarına göre hepatik arter dallarına bölüştürülür. Eğer tümör sadece bir lobda ise genel yaklaşım ajanın %25'ini potansiyel olarak bulunan fakat gösterilemeyen tümör kolinileri için sağlam loba enjekte etmektir. Birkaç kemoterapötik ajan TAKE için kullanılmıştır, ama en sık kullanılan doksorubisin ve sisplatindir (193).

TAE ve TAKE; cerrahi için gerekli şartları taşımayan ve perkütan tedaviler için uygun olmayan hastalara uygulanır. Ekstrahepatik tümör yayılımı olmaması ön kuraldır.

TAKE'nin ana kontraendikasyonları portal kan akımının olmamasıdır (portal ven trombüsü, portosistemik anastomoz, hepatogugal akım varlığı). Lobar veya segmental portal ven trombüsü olan hastalar TAKE için uygun aday değildirler. Çünkü bu durumda tümör nekrozu sırasında sağlam olan karaciğer parankimi de kan akımının kesilmesine bağlı olarak nekroza gider. Bu durumda tedaviye bağlı karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm riski artar. İleri evre karaciğer hastalığı olan hastalar (Child–Pugh evre B veya C) ve/veya

son dönem kanserin klinik semptomları varlığında TAKE uygulanmamalıdır. Çünkü karaciğer yetmezliği ve ölüm riski çok yüksektir.

İntra arteriyel kemoembolizasyon uygulanmasının yan etkileri sistemik doksorubisin uygulanması ile aynıdır: bulantı, kusma, kemik iliği baskılanması, alopesi ve potansiyel renal yetmezlik. KHK'nin akut iskemisine yol açan hepatik arter obstrüksiyonu ile gelişen duruma postembolizasyon sendromu denir. Bu durum hastaların %50'den fazlasında görülür. Ateş, abdominal ağrı ve orta derecede ileus tablosu vardır. 24 saat ağızdan yiyecek verilmez ve intravenöz hidrasyon yapılır. Profilaktik antibiyotik uygulanması rutin değildir (194). Ateş tümör nekrozunun bir göstergesidir. Ancak hastaların küçük bir kısmında hepatik abse ve kolesistit gibi ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. Post-embolizasyon sendromu genellikle kendi kendini kısıtlar ve 48 saatten kısa sürede hastalar iyileşerek taburcu edilebilirler.

Hem TAE hem de TAKE hastaların %50'sinden fazlasının KHK odağında büyük miktarda tümör nekrozuna yol açar (7). Tedaviye cevap; tümör işaretleyicilerinin serum konsantrasyonlarında azalması; geniş intratümöral nekrotik alanların izlenmesi; dinamik BT veya MR ile tümör yükünün azaldığının gösterilmesi ile anlaşılabilir (27). Arteriyel embolizasyondan hemen sonra doku likefasyonunu yansıtan intra tümöral hava kabarcıklarının görülmesi mümkündür. Tedaviye cevap değerlendirilirken tüm tümör çapı değil, tümör içindeki nekroz alanları da dikkate alınmalıdır (27). Konvansiyonel Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre objektif tedavi oranları %16 ile %60 arasındadır. TAE ile TAKE arasında da fark yoktur (7). Tedavi edilen hastaların %2'sinden biraz fazlası tam yanıt gösterirler.

Tedavi sonrası süreçte rezüdü tümör odakları kan akımını tekrar kazanırlar ve büyümeye devam ederler. Bu durum tedavinin tekrarlanması gerektirir. Ya düzenli bir şekilde ya da ihtiyaç olması durumunda tekrarlamak gerekir. Bu iki yaklaşımı birbiryle karşılaştıran prospektif bir çalışma mevcut değildir (28). Tümör büyüme hızı tedaviden sonra yavaşlayarak vasküler invazyon riski düşmektedir. Tedaviye cevap ile sağkalımda artış arasında belirgin bir ilişki izlenmiştir. Bütün yayınlanmış randomize kontrollü çalışmaların kümülatif meta analizi hasta sağkalımının belirgin olarak uzadığını göstermektedir (195). Aslında son zamanlara kadar yayınlanan çalışmalarda sağkalımdaki artış istatistiksel olarak belirgin değildi (142). Ancak Barcelona (196) ve Hong Kong'da (197) yapılan çalışmalar sağkalımda belirgin artışı olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda hasta profili, tedavi şeması ve kullanılan ajanlar açısından heterojen grupların olması eleştirilmiştir ve halen en iyi obstrüktif ajanın ne olduğu; optimal kemoterapötik

ajan ve rekürens sonrası en etkin tedavi şemasının ne olacağı tartışmalı olup sürekli yeni teknikler önerilmektedir.

Tedavi edilen hastalarda sağkalımda artış 2 yıl için %20-60 arasında olmaktadır (193). Ancak tedavideki başarı, tümörünün evresine, karaciğerinin fonksiyonel rezervine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır.

TAKE asemptomatik multinodüler tümörü olan; vasküler invazyonu veya ekstrahepatik yayılımı olmayan hastalar için uygundur. Bu tip hastalar özellikle Child-Pugh A ise TAKE için en iyi adaylardır. Tedaviye cevap veren hastalarda sağkalım artar ve konvansiyonel klinik pratikte bu evre KHK tedavisinde son efektif seçeneğin olduğu aşamadır.

Karaciğer yetmezliği veya tümörün vasküler invazyon gösterdiği; ekstrahepatik yayılımın olduğu daha ileri aşamada olan hastalarda veya fiziksel olarak çok düşük performansı olan herhangi bir tedavi seçeneğinden fayda görmeyeceklerdir. Dolayısıyla bu kişiler için en iyi seçenek onları klinik araştırmalara dâhil etmek, yeni ajanları test etmektir (faz 2 çalışmalara veya randomize kontrollü çalışmalarda). Bu çalışmaların en iyi planlananları yeni geliştirilen yöntemin plasebo veya en iyi destekleyici tedaviyle kıyaslandığı çalışmalardır. Şu anda ulaşılabilen ajanların hiç birinin sağkalımda iyileşme yapacağına dair bir delil yoktur.

Sonuç olarak; terminal evredeki; fiziksel olarak düşkün olan (performans durumu <2) ve/veya masif tümör yükü olan; karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalar semptomatik tedaviye alınarak acı çekmeleri önlenmeye çalışılır.

3.4.5.1. Konvansiyonel ve DEB TAKE Yöntemlerinde Cevabın Değerlendirilmesi:

Bütün solid tümörlerde tedaviye cevabı değerlendirilmede standart yöntem olarak tek boyutlu RECIST kriteri veya birbirine dik iki boyutu ölçen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterine göre (200) tümör çapı tedavi öncesi boyutu ile karşılaştırılır. Bu yöntemler KHK'de uygulanan lokal tedavilere bağlı gelişen nekroz miktarını ölçmemektedirler (201). WHO kriterlerine göre değerlendirme şu şekildedir:

Tam cevap (CR): Tümörün tam olarak nekroze olduğunu gösterecek şekilde kontrastlanan alan bulunmamasıdır.

Kısmi cevap (PR): Kontrast tutan alanlarda %50'den fazla azalma olmasıdır. Kısmi doku nekrozunu yansıtır.

Progresif hastalık (PD): Ölçülebilen bir lezyon boyutunda %25'den fazla artış olması veya yeni bir lezyonunun izlenmesidir.

Stabil hastalık (SD): Kısmi cevap ile progresif hastalık arasındaki herhangi bir tümör cevabı.

KHK’de perkütan ablasyon tedavilerinin etkinliği işlemden bir ay sonra çekilen dinamik BT veya MR ile değerlendirilir. Tümör içerisinde kontrast madde ile boyanma olmamasının tümörde nekrozu yansıttığı; boyanma olmasının ise hastalığın devam ettiğini düşündürür. Tümörün tedavi alanında veya başka bir yerde nüksü arteriyel fazda boyanmanın görülmesi ile tanınır (202, 203).

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği (European Association for Study of the Liver (EASL) kılavuzlarında lokorejyonel tedavi sonuçlarını değerlendirmek için canlı tümör dokusunda azalma kriterini önermektedir (27).

KHK cevabını değerlendirmek için konvansiyonel RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ile paralel olarak modifiye RECIST kriterleri de geliştirilmiştir. Buna göre tedavi sonrası geriye kalan canlı tümör alanlarının uzunluklarını toplayarak rezüdü canlı tümör dokusu miktarı hesaplanır (204).

Tablo 6.’da konvansiyonel RECIST ile KHK için uyarlanmış RECIST kriterlerinin karşılaştırması sunulmuştur (205). Tablo 7.’de mRECIST kriterlerine göre olası bütün ihtimaller; Şekil 7.’de RECIST ve mRECIST farkı; Şekil 8.’de RECIST, WHO, EASL ve mRECIST kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 6. Konvansiyonel RECIST ve modifiye RECIST kriterlerinin karşılaştırılması.

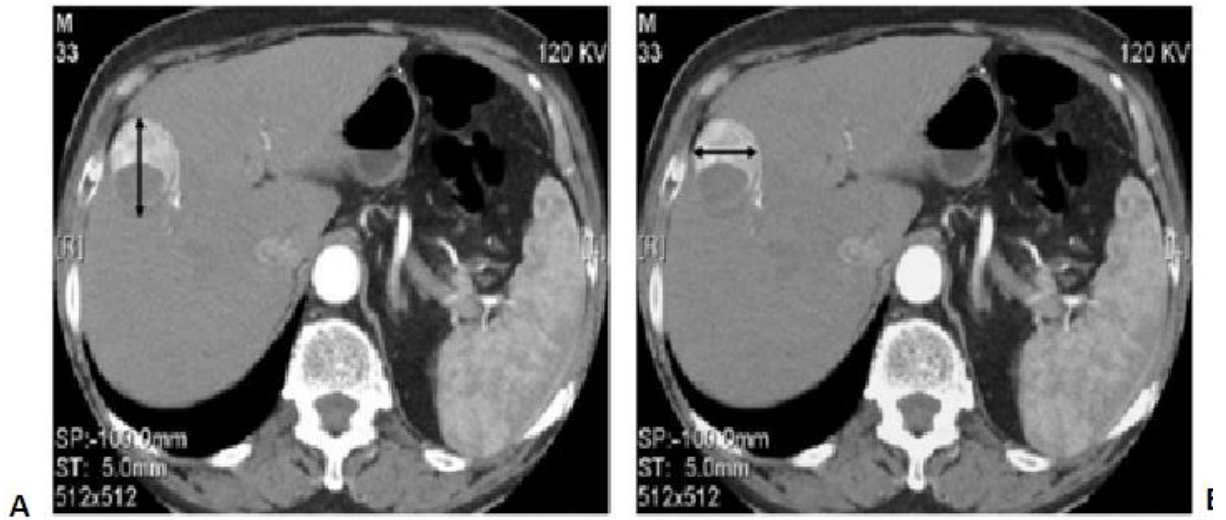
RECIST	mRECIST
CR= Bütün hedef lezyonların kaybolması	CR= Bütün hedef lezyonlarda tümör içi kontrastlanmanın kaybolması
PR= Hedef lezyon çapları toplamında en az %30 azalma olması	PR= hedef lezyonlarda kontrastlanan alanların toplamında en az %30 azalma olması
SD= Parsiyel cevap veya progresif hastalık kriterini karşılamayan durumlar	SD= Parsiyel cevap veya progresif hastalık kriterini karşılamayan durumlar
PD= Hedef lezyonların çapları toplamında en az %20 artış olması.	PD= Hedef lezyonlardaki canlı tümör alanlarında en az %20 artış olması

CR: tam cevap; PR: kısmi cevap; SD: stabil hastalık; PD: progresif hastalık (205)

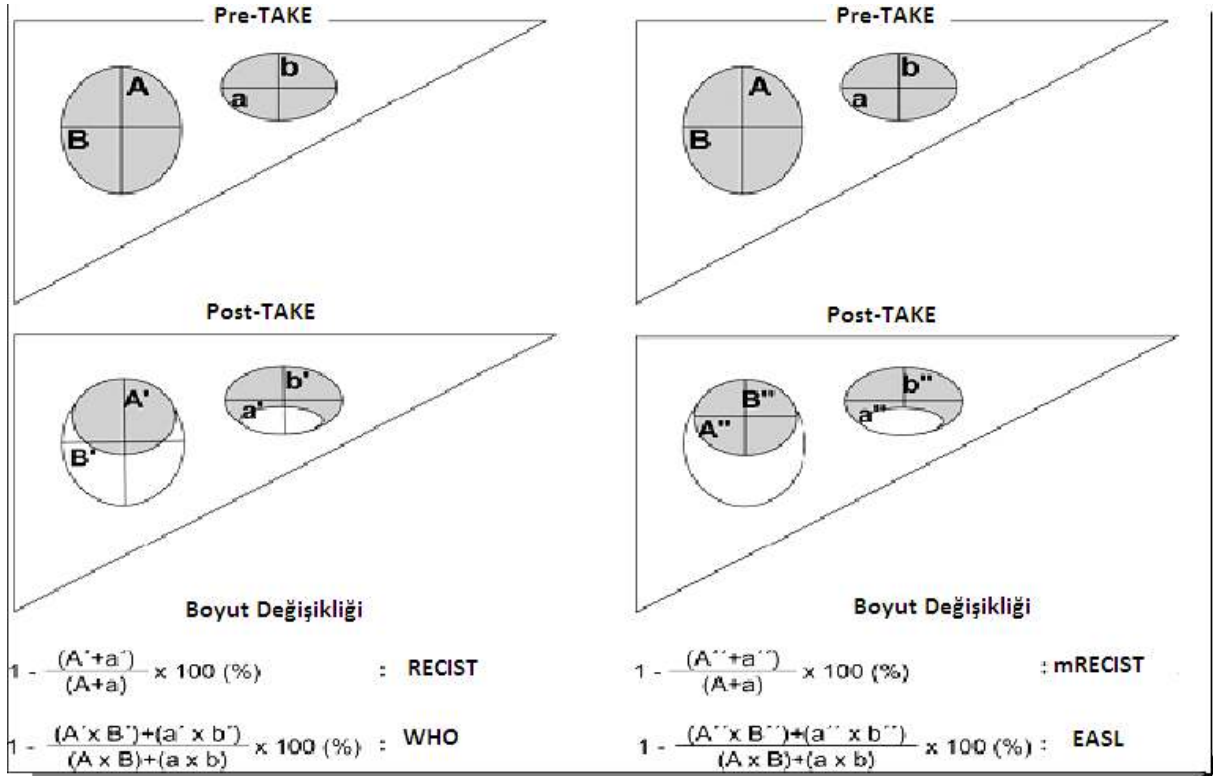
Tablo 7. mRECIST kriterlerine göre sonuç değerlendirmesi. Hedef lezyon, hedef olmayan lezyon ve yeni lezyondaki olası bütün ihtimallere göre sonuçlar

Hedef Lezyon	Hedef Olmayan Lezyonlar	Yeni Lezyonlar	Sonuç
CR	CR	YOK	CR
CR	IR/SD	YOK	PR
PR	PD DEĞİL	YOK	PR
SD	PD DEĞİL	YOK	SD
PD	HEPSİ	VAR-YOK	PD
HEPSİ	PD	VAR-YOK	PD
HEPSİ	HEPSİ	VAR	PD

CR: tam cevap, PR: parsiyel cevap; IR: inkomplet cevap; SD: stabil hastalık; PD: progresif hastalık (205)



Şekil 7. Konvansiyonel RECIST ve mRECIST'e göre tümör boyutu ölçümü. A: konvansiyonel RECIST'e göre lezyonun bütün boyutu ölçülmektedir. B: mRECIST'e göre lezyonda kontrast tutan alanının en büyük çapının ölçümü (205)



Şekil 8. TAKE sonrası cevabı değerlendirilmek üzere kullanılan RECIST; WHO; mRECIST ve EASL kriterlerine toplu bakış (205)

EASL ile standart RECIST/WHO kriteri arasında “cevap oranları” açısından uyum azdır. Fakat belirgin nekroz izlenmesi sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilebilir (206, 207).

Tanı sırasında serum AFP seviyeleri yüksek olan kişilerde tedaviye yanıtı değerlendirmede AFP düzeyinde düşüşten faydalanılabilir. Ayrıca görüntülemelerde progresyon bulguları saptanmadan önce hastalığın ilerlediğini takip etmek için kullanılabilir (208, 209). Ne yazık ki AFP seviyeleri 2 cm’den küçük KHK odağı bulunan hastaların %40’ında artış göstermez. 2 ile 5 cm arasında tümörü olan hastaların %28’inde AFP artışı izlenmez (209).

3.4.5.2. Konvansiyonel ve DEB Transarteriyel Embolizasyon:

KHK odağına gelen kanın büyük kısmı portal venden değil hepatik arterden sağlanır. Tümörü besleyen hepatik arter dalına embolizan ajan enjeksiyonu; veya sitotoksik kemoterapinin direk enfüzyonu sonucu lezyonda belirgin oranda nekroz gelişmesi bu gerçeğe dayanır.

Transarteriyel tedavi için kullanılan tıkaçıcı partikülle embolizasyon; TAKE (lipiodol ile veya lipiodol kullanılmadan); transarteriyel kemoterapi (lipiodol ile birlikte veya tek başına) olmak üzere çok sayıda farklı prosedür geliştirilmiştir.

Tıkayıcı partikülle embolizasyon yönteminde tümörün kan akımı kesilerek tümör iskemisi tetiklenmektedir. Bu yöntem rezektabl olmayan ve reküren KHK odakları için başarıyla uygulanmış gelmiştir (210, 211). TAKE ile daha uzun sağkalım oranları olacağı düşünülse de 2002 ve 2007 yıllarında yayınlanan iki meta analizin (212, 213) sonucunda transarteryal embolizasyon ile TAKE arasında sağkalım açısından belirgin bir fark görülememiştir.

Literatürde yayınlanmış olan çalışmaların büyük çoğunluğu TAKE üzerine yapılmıştır. TAKE yönteminde transarteryal embolizasyon öncesi hepatik artere kemoterapötik ilaç enjeksiyonu yapılmaktadır. Genellikle lipiodol eklendiğinden bazen “transarteryal kemolipiodolizasyon” diye isimlendirilir. Bu prosedürün iki randomize çalışmada unrezektabl KHK hastalarında sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (214, 215).

3.4.5.3. TAKE Tekniği:

TAKE terimi hepatik arter içerisinde kemoterapötik ilaç enjeksiyonu için kullanılır. Bu prosedüre lipiodol ve prokoagülan materyaller eklenebilir veya eklenmeyebilir.

Lipiodol yağlı bir kontrast madde olup ilk önceleri tümör içerisinde kemoterapi tutulumunu göstermek için kullanılması düşünülmüştür. Arteryal oklüzyona olasılıkla katkıda bulunmamaktadır (213). Kemolipiodolizasyon ve embolizasyonun tümör içinde sitotoksik ilaçları enjekte ettikten sonra tümöre kan akımını keserek hücrelerin maruziyetini artırmak yoluyla) sinerjetik antitümöral aktivite gösterdiği düşünülmekteyse de bu durum şimdiye kadar ispatlanamamıştır.

Bu güne kadar yapılmış olan birkaç randomize çalışmada farklı TAKE teknikleri birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Teoride; embolizasyon metabolik olarak aktif olan hücrelerin membran pompalarını bozarak kemoterapiye direnç gelişmesini engeller; kemoterapi etkinliğini artırır (214). Ancak; tek başına kemoterapi ile kemoterapi sonrası embolizasyon işlemi uygulanması arasında etkinlik farkı olup olmadığına dair kesin kanıt yoktur. Günümüzde en etkili kemoterapötik ilacın ve embolizan ajanın ne olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir (213, 215).

Transarteryal tedavi teknikleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucu şu problemler görülmüştür (213):

1. Konvansiyonel TAKE ile sadece embolizasyonun karşılaştırıldığı üç randomize çalışmada (toplam 412 hasta) sağkalımın kemoterapi eklenmesi ile daha fazla uzamadığı bulunmuştur.

2. TAKE işlemine lipiodol eklenmesinin faydalı olduğuna dair kanıt yoktur.

3. Gelatin sponge en sık kullanılan embolik ajan olmasına rağmen, polivinil alkol ile direkt olarak karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Buna rağmen, yazarlar PVA ile embolizasyonun diğer yöntemlere üstün olabileceğini düşünmektedir. PVA kalıcı veya yarı kalıcı arteriyal oklüzyona yol açarken; gelatin, arteri geçici olarak tıkar ve iki hafta içerisinde rekanalizasyon gelişir (216).

Gelatin sponge ile PVA'ün karşılaştırıldığı non-randomize bir çalışma sonuçlarına göre sağkalım oranları her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Ancak gelatin sponge grubunda daha çok seans yapılmıştır (ortalama 2,2'e karşılık 1,6) (216).

243 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışma; TAKE'nin embolizasyon bileşeninin faydaları hakkında kuşku uyandırmıştır (217). Bu çalışmada hastaların rastgele bir kısmına sponge embolizasyon eklenerek kemolipiodolizasyon uygulanmış; diğer kısmına sponge embolizasyon uygulanmamıştır. Neticede sponge embolizasyon uygulanan grupta sağkalım oranlarında yükselme izlenmemiştir. Medyan toplam sağkalım embolizasyon eklenen grupta 10,5 aya karşılık eklenmeyen grupta 10,1 aydır. Medyan progresyon olmadan sağkalım ise sırasıyla 3,6 aya karşılık 3,1 aydır.

Sonuçta günümüzde tüm dünyada; kemoterapinin lipiodol ile emülsifiye edilerek intra arteriyal enjeksiyonu ve sonrasında prokoagülan materyal ile besleyici arterin obstrüksiyonu en yaygın kullanılan TAKE metodudur.

TAKE prosedüründe ilk önce hepatik arterin kateterizasyonu yapılır. Ardından tümörü besleyen arter tespit edilir. Kataterizasyon ne kadar selektif yapılırsa embolize edilen karaciğer parankim miktarı o kadar kısıtlı olur. Soliter tümörü olan hastalarda kateter selektif veya süperselektif olarak ikinci veya üçüncü sıra sağ veya sol hepatik arter dalına yerleştirilebilir (218). Tek lobda multipl nodül olan vakalarda lobar kemoembolizasyona ihtiyaç olabilir. Eğer hastalık karaciğerin her iki lobunu tutmuşsa bilateral TAKE işlemi araya üç-dört haftalık zamanlar konularak uygulanabilir. Bütün karaciğerin tek seansta kemoembolizasyonundan ciddi karaciğer hasarı oluşabileceği için kaçınılmalıdır.

Tümörün besleyici arterine ulaşıldıktan sonra kemoterapik ajan enjekte edilir. Kemoterapi ajanı seçiminde standart yoktur. Çok çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (216, 219-223). Dokuz Eylül Hastanesi Radyoloji Bölümünde biz; 60 mg doksorubisini ve 10 mL lipiodol ile süspansiyeye edip eşit hacimde non iyonik kontrast madde ile karıştırarak kullanmaktayız. 50-100 mg sisplatin; 20-50 mg doksorubisin, 10 mg mitomisin C ile 10 mL suda çözünen kontrast madde ve eşit hacimde lipiodol ile emülsifiye eden ekoller de vardır (218, 224). Platinyum ajanı, epirubisin ve mitomisin den oluşan bir

kemolipiodolizasyon koktailini tek başına epirubisin ile karşılaştıran tek-kör faz III çalışmada (217) üç ilaçlı koktailin tek ilaç kullanılmasına göre belirgin yüksek objektif yanıt oranları olduğu (%46'a karşılık %19) ve medyan sağkalımların daha iyi olduğu (10,5 aya karşılık 5,9 ay) izlenmiştir. Fakat progresyon olmadan sağkalım süresinde anlamlı farklılık (3,6 aya karşılık 3,1 ay) saptanmamıştır. Ancak gruplar arasında TAKE sonrası uygulanan tedavilerde farklılık olması sağkalım sürelerindeki farklılıkların nedeni olabilir. Üç ilaçlı tedavi gören hasta grubuna çoğunlukla daha fazla sayıda ek tedavi uygulanmıştır. Örneğin hepatik rezeksiyon 15'e 9; RFA 32'e 6; TAKE 33'e 15 oranında yapılmıştır. Bu veri altta yatan karaciğer fonksiyonlarındaki farklılıkların en büyük prognostik faktör olduğunu bir kez daha göstermektedir. Üçlü koktail verilen hastaların neredeyse iki katında daha yüksek derecede yan etkiler izlenmiştir (22'e karşılık 12; tamamına yakını karaciğer toksisitesine bağlı). Buna rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak bu tedavinin sonuçlarının mevcut tedaviyi değiştirmemesi önerilmektedir (225).

TAKE işleminden hemen önce geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik ve antiemetik (deksametazon ve difenhidramin) verilmesini öneren kaynaklar olsa da (225); klinik gereklilik oluşmadıkça önermeyen ekoller de vardır (218, 227) ve Dokuz Eylül Üniversitesi'nde biz ihtiyaç olmazsa vermemekteyiz. TAKE sonrası hastaların oral alımı olup, ağrıları azalana kadar hastanede izlenirler. Genellikle işlemden 48 saat sonra hastaların tama yakını taburcu edilebilmektedir. Ancak Varela ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde; post-embolizasyon sendromu veya daha ciddi komplikasyonların gelişmesine bağlı olarak hastaların hastanede yatış sürelerinin ortalama beş gün olduğu bulunmuştur (226).

İşlem sonrası takipte dikkat edilmesi gereken en önemli noktalar şunlardır: yeterli hidrasyonun sağlanması (24 saatte 3L kadar), antibiyotiklere devam edilmesi (24 saat parenteral), bulantı kusma için profilaksi uygulanması, ihtiyaca göre paranteral veya oral yolla narkotik analjezik verilmesi; elektrolit ve karaciğer fonksiyonlarının takip edilmesi. Bazı yazarlar taburculuk sonrası geniş spektrumlu antibiyotiklerin beş gün ağızdan alınmasını tavsiye ederken diğer bazı otoriteler rutin olarak antibiyotik tedavisini gereksiz olduğunu belirtmektedir (218, 227). Bizim uygulamamızda rutin olarak antibiyotik verilmemektedir.

3.4.5.4. TAKE Kontraendikasyonları:

TAKE için kesin kontraendikasyonlar şunları kapsamaktadır:

1. Ana portal vende trombüs olması ve portal ven obstrüksiyonu
2. Ensefalopati

3. Bilier tıkanıklık
4. Child-Pugh evre C siroz varlığı

Ana portal vende trombüsü olan ve portal veni tıkalı olan hastalar TAKE için uygun adaylar değildir. Çünkü bu hastalarda karaciğerin iskemik nekroz riski çok yüksek olup işlem sonrası karaciğer yetmezliği ve ölüm oranları çok yüksektir. Ayrıca makroskopik vasküler invazyonu olan hastalarda prognoz, yapılan tedaviden bağımsız olarak zaten kötüdür.

TAKE için göreceli kontraendikasyonlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Serum bilirubin >2 mg/dL olması
2. Laktat dehidrogenaz >425 ünite/L olması
3. Aspartat aminotransferaz >100 ünite/L olması
4. Karaciğerin >%50'sinden fazlasını kaplayan büyüklükte KHK odağı olması
5. Kardiak yetmezlik ve/veya renal yetmezlik olması
6. Assit, yeni geçirilmiş varis kanaması veya belirgin trombositopeni varlığı
7. Transjugular intrahepatik portosistemik şant (TIPS) işlemi yapılmış olması.

Ayrıca arteriyel anjiografinin kesin kontrendike olduğu durumlarda (kanama diyatezi, kontrast madde alerjisi vb) TAKE işlemi uygulanamaz.

3.4.5.5. TAKE Endikasyonları:

TAKE genel olarak şu üç durumda kullanılmaktadır:

1. Lokal ablasyon uygulanamayan unrezektabl geniş KHK lezyonları olan hastalar
2. Rezeksiyon işleminden önce tümör yükünü azaltmak için
3. Karaciğer nakli bekleyen hastalarda tümör ilerlemesini yavaşlatmak için.

Bu durumların her birinde hastanın göreceği fayda özellikle tümörün karakteristiklerine ve karaciğerin fonksiyonel rezervine bağımlı olarak değişir (228).

3.4.5.6. Geniş ve Unrezektabl KHK Odaklarının Primer Tedavisi:

TAKE tipik olarak lokal tedaviler için uygun olmayan geniş (örneğin 10 cm'den büyük) veya multifokal KHK odağı olan hastalarda kullanılmaktadır. İşlem sonrası hastaların yaklaşık %35-40'ında objektif tümör yanıtı izlenmektedir (tümör boyutunda $\geq$ %25'den fazla küçülme olması objektif yanıt olarak değerlendirilir) (196, 229). Ancak başarılı tedaviye rağmen bazı hastalarda tümör boyutunda küçülme olmayabilir. Bu durumda cevabın değerlendirilmesi için başka yöntemler (BT veya MR'da kontrastla boyanma olmaması; hedef lezyonda lipiodol tutulumu olması; AFP seviyelerinde düşüş

olması gibi) tümör nekrozu varlığını tanımlamak için kullanılmaktadır (202, 203, 209). Tümör yükünde azalmayı gösteren, nekroz miktarını objektif yanıt olarak değerlendirdiğimizde; objektif cevap oranları %16'dan %60'a çıkmaktadır (27).

TAKE tedavisi gören ilerlemiş KHK olgularında sağkalımın uzadığına dair çok sayıda faz II çalışma yayınlanmıştır. Ancak beş tane geniş ölçekli randomize çalışmadan üçünde TAKE tedavisi ile sağkalımın diğer tedavilere göre veyahut ilerlemiş unrezektabl hastalıkta konservatif tedaviye göre daha uzun olduğu gösterilememiştir (230, 231, 232). Bu çalışmaları kendi aralarında karşılaştırmak ise; farklı embolizasyon tekniklerinin kullanılmış olması; hasta seçim kriterlerinin farklı olması; tedavilerin tekrarlanma sayılarının değişkenlik göstermesi gibi sebeplerle çok zor olmaktadır (230).

Karaciğer fonksiyonları korunmuş unrezektabl KHK hastalarında yapılmış olan iki farklı kontrollü çalışmada TAKE grubunun, semptomatik tedavi alan gruba göre daha avantajlı sağkalım oranları gösterdiği bulunmuştur (9, 196). Üç meta analizden ikisinde, arteriyel embolizasyon uygulanan unrezektabl KHK hastalarında sağkalımın arttığı gösterilmiştir (7, 213). İlkinde, kontrol grubuna göre (kontrol grubu: konservatif tedavi veya suboptimal tedavi(intravenöz 5-fluorourasil) uygulanan gruptur) arteriyel kemoembolizasyon grubunda 2 yıllık sağkalımda belirgin iyileşme görülmüştür (OR 0.53, %95 CI 0.32-0.89). İkinci meta analizde de TAKE grubunda tedavisiz kalan veya suboptimal tedavi gören gruba göre belirgin sağkalım artışı görülmüştür (OR 0.705, %95 CI 0.50-0.99), fakat bu çalışmada TAKE ile “bland” arteriyel embolizasyon arasında sağkalım açısından farklılık saptanamamıştır (213). 2012 yılında yapılmış olan bir meta analizde Cochrane ve arkadaşları dokuz randomize çalışmayı yeniden değerlendirmiştir. Ne TAKE'nin ne de “bland” embolizasyonun sağkalıma faydası olduğu gösterilememiştir.

Sonuç olarak bu farklı bulguların muhtemel sebebi hasta seçiminde yapılan taraf tutma olabilir. Örnek olarak; TAKE ile semptomatik tedavinin karşılaştırıldığı randomize çalışmaların birinde TAKE'nin bir yıllık sağkalımı belirgin olarak uzattığı görülmüştür (%82'e karşılık %63); fakat kontrol grubundaki sağkalım süreleri, literatürde ilerlemiş KHK hastalığı olan vakalar için belirtilenden belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (kontrol grubunda medyan sağkalım genellikle altı aydan kısa olmaktadır) (196).

Unrezektabl KHK hastalarında TAKE ile sağkalımda uzama derecesi belirsizliğini koruyan bir alandır

3.4.5.7. TAKE Tedavisi İçin Hastaların Seçimi:

TAKE uygulanması için en iyi aday olan hastalar: vasküler invazyonu olmayan, karaciğer dışında tümöral yayılımı olmayan, unrezektabl lezyonu olan; karaciğer fonksiyonları korunmuş (örneğin, Child-Pugh A veya B siroz) olan hastalardır.

TAKE ile tedavi edilen unrezektabl KHK hastalarında sağkalımı belirleyen en doğru faktör hastanın Child-Pugh sınıflanması veya CLIP skorlaması ile karaciğer rezervinin ölçümüdür (234).

Geçmişte portal trombüsü olan hastalar TAKE işleminden dışlanırken günümüzde ana portal venin korunduğu; portal ven dallarında trombüsü olan hastaların prosedürü tolere edebileceğine dair bazı deliller bulunmuştur (234). Portal veninde trombüs olan 32 hastaya TAKE uygulanan bir çalışmada işlem sonrası 30 gün içerisinde eksitus saptanmamıştır ve akut karaciğer yetmezliğine giren vaka olmamıştır (234). Bu çalışmada medyan sağkalım 9,5 ay olarak hesaplanmıştır. Portal vende komplet trombüs olması; kısmi veya segmental oklüzyona göre daha kötü sonuçlara yol açmaktadır. Bu tür hastalarda TAKE (veya radyoembolizasyon gibi diğer embolik tedavilerin) uygulanması için tümörün boyutu ve yerleşimine göre karar verilmelidir. Örnek olarak sağ hepatik arterden beslenen 4 cm çapında bir lezyona başka yöntemlerle ulaşılamıyor ise sağ portal ven trombüsünden etkilenmiş olan sağ lobdan daha fazlasını embolize etmeden süperselektif olarak tedavi edilebilirse TAKE tedavisinin güvenli olacağı varsayılabilir. Major portal ven trombüsü olan hastaların geniş bir alt grubu sorafenib tedavisi için de adaydırlar ve lokorejyonel tedavilerin sorafenib ile yapılan tedaviden daha üstün olacağına dair kanıt günümüzde yoktur.

Tek TAKE seansı ile hastaların %2'sinde tam cevap görülür. Takipte, tümör yatağında rezüdü alanlara kan akımı yeniden başlar ve lezyon yeniden büyümeye başlarlar. Birçok merkezde TAKE işleminden en fazla faydayı sağlamak için prosedür düzenli aralıklarla tekrarlanır (196). TAKE'nin tekrarlanma kararı için tümör cevabına ve karaciğer rezervine bakılmalıdır. TAKE sayısı tümörü kontrol altına alan minimum sayıda tutulmalıdır. Özellikle sirotik hastalarda; TAKE tekrarının olası yan etkilerden daha faydalı olacağı hesaplanıyorsa yeni seanslar yapılmalıdır. TAKE sonrası bir miktar iskemik karaciğer hasarı oluşur ve siroz dekompanse evreye girebilir. TAKE tedavisinin kısa aralıklarla çok sayıda uygulanması karaciğer yetmezliğine bağlı ölüme yol açarak başarılı tümör yıkımına rağmen sağkalımda kısaltmaya yol açabilmektedir. Karaciğer rezervi ile tümör cevabı arasında denge kurulması önemlidir (235). TAKE sonrası hepatik arter

hasarlanması özellikle karaciğer fonksiyonları azalmış hatalarda oluşur ve bu durum tekrarlanan uygulamalara engel olsa da klinik önemi açık değildir (236). Tekrarlanan TAKE işlemleri ile hepatik arterin tıkanması veya arterde diseksiyon olması ekstrahepatik kollaterallerin gelişmesine; tümöre alternatif yollardan kan akımının başlamasına ve böylece tedavide başarısızlığa sebep olabilmektedir (237). Bütün bu sebeplerden dolayı tümör büyümesinin kesin kanıtı olmadıkça TAKE işlemi tekrarından kaçınılmalıdır. Sağ ve sol lobun ikisine de TAKE uygulanacaksa prosedürler arasında bir ay beklemek tavsiye edilir (235).

3.4.5.8. TAKE ve Sorafenib:

Sorafenib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) üzerine etkili olan bir multikinaz inhibitörüdür. Avrupa SHARP çalışmasında sorafenib tedavisinin ilerlemiş KHK hastalarında destekleyici tedaviye göre sağkalımı belirgin olarak uzattığı izlenmiştir. Bu çalışma sonuçları doğrultusunda, ABD’de ilerlemiş KHK hastalarının sistemik tedavisi için sorafenib kullanılmaya başlanmıştır. Sorafenib, reseptör upregülasyonuna yol açarak TAKE tedavisinin tetiklenmesine sebep olabildiği, hedef lezyonda anjiogenik faktörlerin salınımının etkisini azaltarak; TAKE’den faydanımı artıracak hipotezi kurulmuştur. Kontrollü grupların bulunmadığı bazı çalışmalarda bu hipotez desteklense de (238, 239), TAKE üzerindeki bu faydasını kanıtlamanın tek yolu randomize çalışmalar yapılmasıdır. Tek başına TAKE tedavisi ile sorafenib ve TAKE kombinasyonunu fayda açısından direk olarak karşılaştıran randomize faz II çalışmada HCV’e bağlı KHK gelişen Child-Pugh evre A sirozu olan; klinik olarak TAKE’e tam cevap veren (30 gün sonra çekilen multifazik BT’e göre) 80 hasta rastgele sorafenib (günde iki kez 400 mg) ve plasebo gruplarına bölünmüştür. Her iki grubun tedavisi tümör progresyon gösterene kadar devam ettirilmiştir (240). Tümörde tamamen nekroz tespit edilene kadar TAKE dört altı hafta aralıklarla en fazla dört kez tekrar edilmiştir. Sorafenib ve plasebo gruplarının her ikisinde de aynı sayıda hastaya birden çok TAKE işlemi tam cevap görülene kadar uygulanmıştır. Her iki grupta da eşit sayıda hasta, tedaviden çekilmek zorunda kalmıştır (40 hastanın 9’u). Sorafenib grubunda bunun sebebi 3.-4. dereceden toksik belirtilerdi (el-ayak-deri reaksiyonu, kemik iliği baskılanması, kontrol edilemeyen diyare). Tümör ilerlemesi için medyan zaman (primer bitiş noktası) sorafenib grubunda daha uzun bulunmuştur: 9,2 aya karşılık 4,9 ay (p değeri 0.001). Ancak kullanılan istatistiksel yöntem açık değildir. Sorafenib grubunda altı ay içerisinde karaciğerde tümör rekürensisi daha az (22’e karşılık 71) oluşmuştur. Ancak zaman uzadıkça lokal

progresyon yüzdeleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir (%45'e karşılık %52). Genel sağkalım ise raporlanmamıştır (240).

Bu çalışmalar ışığında sorafenib ile kombinasyon yapılması tümör progresyonunu belirgin olarak geciktirse de önlemediği sonucu çıkarılabilir. TAKE ile sorafenib kombinasyonunun tavsiye edilebilmesi için daha geniş faz III çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu anda yürütülmekte olan böyle bir çalışmada (TACE2 çalışması) doksorubisin salınımlı küreler (DEB TAKE) sonrası sorafenib verilen ve verilmeyen gruplar arasında yapılmaktadır (241).

3.4.5.9. Cerrahi Rezeksiyondan Önce TAKE

Kontrol grubu olmayan birçok seride ve en az bir kontrollü çalışmada rezeksiyon öncesi TAKE kullanılmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bundan dolayı rezeksiyondan önce TAKE yapılması tartışmalı bir konudur (242).

3.4.5.10. Karaciğer Naklinden Önce TAKE:

KHK hastaları için öncelik tanıyan MELD derecelendirmesine rağmen Milan kriterlerine göre karaciğer nakli listesinde bekleyen kişiler canlıdan nakil adayı değillerse verilecek organ bulunana kadar en az altı ay-bir yıl kadar beklemek zorunda kalmaktadır (242).

Nakil öncesi uzun süre beklemek zorunda kalacağı öngörülen hastalar üstünde yapılan birkaç küçük seride ortotopik karaciğer naklinden önce TAKE yapılmasının uygunluğu demonstre edilmiştir. Faydasının kesin olmamasına rağmen çoğu nakil merkezinde yaygın bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Böylece nakil sırasında tümör yükü azaltılmış olur ve organ bulununcaya kadar geçen uzun süreleri bekleyebilmelerine yardımcı olur (242).

3.4.5.11. TAKE İşleminin Komplikasyonları:

TAKE'nin en sık yan etkisi hastaların %60-80'inde izlenen post embolizasyon sendromudur. Sağ üst karın ağrısı, bulantı, ılımlı ileus, kusma, ateş, AST ALT ve bilirübin düzeylerinde geçici yükselmeler post embolizasyon sendromunda görülen durumlardır. Semptomlar üç dört gün sürerek genellikle kendini sınırlar ve tipik olarak yedi on günde geçer. Bazı çalışmalarda ana sebebin tümör nekrozu olduğu belirtilmişse de (230), daha yeni çalışmalarda post embolizasyon sendromunun normal karaciğer parankiminde ortaya

ıkan iskemik hasara bağlı olduğunu raporlanmaktadır (243, 244). Post embolizasyon sendromu önlenmesi gereken bir yan etki mi yoksa prosedürün etkin olduğunun bir göstergesi mi olduğu sorusunu cevaplamak için yeterince kanıt yoktur (242).

Kemoterapötik ajanın büyük kısmı karaciğerde tutulsa da bir miktarı sistemik dolaşıma geçmektedir. Hastalarda bulantı, kusma, kemik iliği baskılanması oluşabilir. İlaç salınımlı kre (drug-eluting beads DEB) kullanılması sistemik dolaşıma kaçışı azalttığı ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmektedir (245).

TAKE sonrası oluşabilen ciddi komplikasyonlar ise şunlardır:

1. Salim karaciğer dokusunda tedaviye bağlı iskemik hasarına yol açarak karaciğer yetmezliğini artırması. Yapılan meta analizlerin sonuçlarına göre karaciğer yetmezliği ortalama %7,5 olsa da %0 ile %49 arasında geniş bir dağılım göstermektedir. Bu durumun hasta topluluğundaki heterojen dağılımı yansıttığı düşünülebilir (213). TAKE sonrası karaciğer dekompanseyonu insidansı tedavi öncesi karaciğer fonksiyonları ile yakından bağlantılıdır (229).

2. Diğer daha nadir görülen iskemik komplikasyonlar: hepatik abseler, akut kolesistit, bilier sistemin hasarlanmasıdır. Safra kesesi hasarı (subkapsüller biloma, hepatik veya ana safra kanalının fokal darlığı, intraheptik safra kanallarının difüz dilatasyonu) vakaların %0,5 ile %2 arasında raporlanmıştır (213).

3. TAKE komplikasyonlarından birisi de %3-5 oranında görülen gastroduodonal lserasyondur (213). Embolizan maddelerin sağ veya sol gastrik artere kaçması vasküler anatomik varyasyon durumlarında (rneğin sağ gastrik arterin hepatik proper arterin çok distalinden çıkması veya sol hepatik arterden aksesuar sol gastrik arterin çıkması gibi) daha sık görülür.

4. Renal disfonksiyon %2 oranında raporlanmıştır.

5. Pulmoner ve serebral lipiodol embolizasyonu çok nadirdir ancak potansiyel olarak fataldir (246)

6. Akciğerde lipiodol birikimi radyolojik olarak gösterilemese bile interstisyel pnömoni riski mevcuttur (247). Olası nedeni olarak immnoallerjik reaksiyon ve radyasyon pnömonisinin birlikteliği düşünülmüştür. Hipereozinofili bulunmaz ve kortizol tedavisinin belirgin etkinliği yoktur. Bu serideki 15 hastanın 12'si akut respiratuar yetmezlikten ölmüştür.

TAKE'de tedaviye sekonder mortalite yaklaşık %2-3 aralığındadır (213, 224).

3.4.5.12. İlaç Salınlımlı Partiküller (Drug-eluting Beads-DEB):

TAKE’de son yıllarda yeni bir yöntem olarak ilaç salınlımlı partikül (drug-eluting beads-DEB) kullanılmaktadır. Kemoterapötik ilacı yavaşça serbestleştirerek sistemik toksisiteyi azaltmaktadır. Retrospektif raporların erken sonuçları ve birkaç küçük prospektif randomize çalışma konvansiyonel TAKE ile benzer tümör kontrolü olduğunu göstermektedir. Ciddi hepatobilyer toksisite daha düşük oranlarda izlenmiştir. Ancak çoğu seride takip süresi kısadır (245): konvansiyonel TAKE ile DEB TAKE yöntemlerini karşılaştıran yedi çalışmanın (beşi prospektif randomize çalışma ve ikisi retrospektif komparatif rapor olmak üzere 693 hasta) sonucuna göre DEB-TAKE ile konvansiyonel TAKE arasında tümör cevabı arasında belirgin farklılık yoktur (hastalık kontrolü için OR 1.37, %95 CI 0.95-1.98) (248).

En geniş randomize çalışma olan PRECISION V çalışması konvansiyonel TAKE (doksorubisin dozu 50-75 mg/m²) direk olarak DEB-TAKE ile (işlem başına 150 mg doksorubisin) karşılaştırılmaktadır. Child-Pugh evresi A/B olan ve unrezektabl KHK olan 212 hastayı kapsamaktadır (15). DEB grubunda hepatobilyer sistemde tedaviye bağlı yan etkiler daha düşük orandadır (%16’a karşılık %25). Kemoembolizasyon sonrası maksimum ALT artış ortalaması DEB-TAKE grubunda %50 daha azdır (p<0.001), maksimum AST artış ortalaması %41 azdır. DEB-TAKE grubunda toplam doksorubisin dozu ortalaması daha yüksek olmasına rağmen (295 mg karşılığında 233 mg) küçük ama istatistiksel olarak anlamlı olarak DEB TAKE grubunda konvansiyonel TAKE grubuna göre %4 oranında daha az oranda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma izlenmiştir. Post embolizasyon sendromu insidansı iki grupta da benzerdir (%25’e karşılık %26). Diğer taraftan tedaviye bağlı gastrointenstinal yan etkiler DEB TAKE grubundaki hastalarda daha sıklıkla oluşmaktadır (%61’e karşılık %45).

3.4.5.13. Hepatit B Enfeksiyonu İle İlgili Problemler:

TAKE hepatit B pozitif olan kişilerde virüsün reaktivasyonu için bir risk faktörüdür. HBsAg pozitif olan kişiler için anti viral profilaksisi önerilmektedir. Bazı veriler HBV’e bağlı KHK olan hastalarda TAKE tedavisine ek olarak nükleozit analogları ile (lamivudin, adefovir veya entecavir) ile tedavi edilen hastalarda daha iyi sonuçlar olduğunu göstermektedir (249).

3.4.6. Radyoembolizasyon:

Normal karaciğer dokusunun radyasyona toleransının kısıtlı olması nedeniyle eksternal radyoterapi (RT) uygulanması intrahepatik malignansiler için uygun

olmamaktadır. Bu sebeple alternatif olarak fokal RT uygulamak üzere radyoaktif izotoplar (örneğin iodin-131-işaretli lipiodol veya yttrium-90 işaretli glass veya resin mikrosferleri) hepatik arter yoluyla selektif olarak tümöre ulaştırılabilir (250).

3.4.6.1. İodin 131 İşaretli lipiodol:

Bazı bilgiler KHK rezeksiyonu sonrası 131-I lipiodol ile adjuvan tedavinin sağkalıma faydalarını göstermektedir (242). Bir çalışmada TAKE veya 131-I işaretli lipiodol ile tedavi edilen 142 unrezektabl KHK hastasında tümör boyutunda azalma her ikisinde aynı miktarda olduğu izlenmiştir (her ikisinde de %23 tam veya kısmi yanıt). Bir ve üç yıllık sağkalımları benzer bulunmuştur (131-I lipiodol için %38 ve %14; TAKE için %42 ve %3). Ancak 131-I lipiodol grubunda hastaların işleme toleransı daha iyidir (3'e karşılık 29 ciddi yan etkiler) (251).

3.4.6.2. Yttrium-90 İşaretli Mikroküreler:

3.4.6.2.1. Unrezektabl büyük boyutlu primer KHK'de:

Unrezektabl KHK hastalarında 90-Y-işaretli glass (TheraSphere) veya resin (SIR-Spheres) mikrokürelerin kullanımı güvenlidir ve olasılıkla efektifdir (252). Resin ürünü tüm düntada bulunabilirken TheraSphere bazı yerlerde bulunabilmektedir. Bir çalışmada, WHO cevap kriterlerine göre %42; EASL kriterlerine göre %57 hasta radyoembolizasyon tedavisine objektif cevap vermiştir (%23'ü tam cevap) (253). Yan etkileri; bulantı, karın ağrısı, kusma ve geçici hiperbilirubinemidir. TAKE ile kıyaslama yapan randomize bir çalışma yoktur. Retrospektif analizler; sonuçları çok net olmasa da bir miktar daha iyi olabileceği düşündürmektedir (254). Portal ven dalında trombüs olan hastalarda radyoembolizasyon TAKE'den önde seçilebilir. Ana portal vende trombüs olması TAKE'de de olduğu gibi kontraendikasyondur.

3.4.6.2.2. Karaciğer naklini bekleyen hastalarda kullanımı:

TAKE'de olduğundan daha az veri olsa da radyoembolizasyon hastalık ilerleyişini sınırlar. Böylece hastaya verilecek organ bulunana kadar zaman kazandırabilir. Transplant kriteri dışında kalan portal ven trombüsü ve ekstrahepatik yayılımı olmayan hastalarda kriter içerisine alabilmek için “down staging” amacıyla uygulanabilir (225).

3.4.6.3 Radyoembolizasyonun Komplikasyonları:

Radyoembolizasyon sonrası gelişen komplikasyonlar şu şekilde özetlenebilir (255):

1. Orta düzeyde post embolizasyon sendromu; bulantı ve karın ağrısı (%20-55)

2. Karaciğer disfonksiyonu: Hepatik sinüzoidlerin hasarına bağlı olarak karaciğer yetmezliği gelişebilir.

3. Radyoembolizasyonun tetiklediği karaciğer hastalığı (RILD), radyoembolizasyon sonrası tümörde ilerleme olmadan veya safra kanalı oklüzyonu olmadan bir iki ay süren sarılık ve assit olarak tanımlanmıştır (256).

Radyoembolizasyona karaciğer parankiminin cevabı konusunda kısıtlı veri vardır. Değişiklikler arasında; geçici hiperbilirubinemi, ipsilateral hepatik lobda volüm azalması, kontrolateral lobda hipertrofi (radyasyon lobektomi fenomeni), karaciğer fibrozisinin tetiklenmesi ve portal hipertansiyon sayılabilir. Hastaların %25'inde fazlasında lenfopeni gözlenir.

İşlem öncesinde anjiyografi esas olup; gastrointestinal sisteme giden yakın yerleşimli dallar koil ile embolize edilebilir.

3.4.7. TAKE Tedavisi Sonrası Hasta Takibi:

Tedavi sonrası tümörde iyi cevap izlenen hastalarda rekürens veya ikinci primer KHK gelişme riski yüksektir. Tedavi sonrası en uygun takip yaklaşımı konusunda konsensus yoktur. Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) kılavuzları ablasyon veya rezeksiyon sonrası şu yaklaşımı önermektedir (242):

1. İki yıl boyunca her üç-altı ayda bir görüntüleme takibi yapılması ve daha sonra senelik görüntüleme ile devam edilmesi

2. Serum AFP düzeyleri başlangıçta yüksek ise iki sene boyunca her üç ayda daha sonra her altı ayda bir serum AFP değerlerinin ölçülmesi

3. Altta yatan karaciğer hastalığı olanların uygun şekilde takip ve tedavisi.

4. İlerlemiş karaciğer hastalığı olan kişiler özefagus varisleri için de takip edilmelidir. Karaciğer hastalığının tedavisi uzun sağkalım süreleri için önemli bir faktördür.

4. GEREK VE YÖNTEM:

4.1. HASTA SEÇİMİ:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde Mayıs 2004- Ocak 2013 tarihleri arasında 98 hastaya uygulanan toplam 136 TAKE işlemi uygulanmıştır. Hastalar aşağıda belirtilen kriterlere göre çalışmaya dahil edilmiştir veya dışlanmıştır.

Hasta dahil olma kriterleri:

- 1) Karaciğer fonksiyonları korunmuş KHK'lı hastalar (BCLC B grubu).
- 2) Cerrahi veya küratif tedaviler için aday olmayan hastalar
- 3) RFA veya PEI sonrası reküren tümörü olan hastalar

Hasta dışlama kriterleri:

- 1) Hepatik ensefalopati, refrakter asit, intrahepatik kolestaz varlığı
- 2) Porto-sistemik şant gelişmiş olması
- 3) Tümörün ekstrahepatik yayılım göstermesi
- 4) Ana portal vende tümör trombozu
- 5) Hastanın performans durumunun kötü olması
- 6) Kateter anjiyografi genel kontrendikasyonları:
 - i) Protrombin aktivitesinin %50'den daha az olması
 - ii) Platelet sayısının pikolitrede 50000'den az olması;
 - iii) Serum kreatinin seviyesinin 1,4 mg/dl'den fazla olması veya böbrek yetmezliği olan hastalar. Bu durumları medikal olarak düzeltilebilen kişilerde TAKE işlemi yapılabilmektedir

TAKE öncesi ve/veya sonrasında karaciğer radyolojik görüntülemesinin PACS sistemimizde olmayan; işlem sonrası bir ay geçmeden eksitus gelişen; takiplere gelmeyen; teknik başarısızlık nedeniyle kemoembolizasyon yapılamayan 34 hasta (44 işlem) çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak geriye kalan 64 hastaya [51 erkek(%79,7), 13 kadın (%20,3)] toplam 92 TAKE işlemi uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda Mayıs 2004 ve Haziran 2009 tarihleri arasında yapılan toplam 41 TAKE işleminde lipiodol ve doksorubisinin süspanse edildiği konvansiyonel yöntem kullanılmıştır. İlaç salınımlı partüküllerin (DC-Beads, Biocompatibles, UK Ltd) piyasaya girmesiyle bölümümüzde Mart 2009 tarihinden itibaren bütün TAKE işlemlerinde DEB yöntemi kullanılmıştır. Her iki prosedürün ayrıntıları ise daha sonraki bölümlerde açıklanmıştır.

Konvansiyonel grupta 30 hastaya (24 erkek; 6 kadın) toplam 41 kez TAKE işlemi uygulanmıştır. Bu gruba ortalama 1.34 kez işlem tekrar edilmiştir. DEB TAKE grubunda ise 34 hastaya (27 erkek; 7 kadın) toplam 51 defa TAKE işlemi uygulanmıştır. Ortalama 1.51 kez işlem tekrar edilmiştir. İşlem öncesi rutin fizik muayene; kan sayımı; kan biyokimyası; AFP değeri; protrombin zamanı ve INR değerleri, platelet sayısı, serum AST, ALT, ALP, toplam ve direk bilirubin düzeyleri; HBV-HCV belirteçleri çalışılmıştır. Bu bilgilere hastanemiz hasta kayıt sisteminden (Probel; Probel Bilgisayar Yazılım Donanım San. Tic. Ltd. Şti. Hürriyet Bulvarı No:5/1 Kat:5 Musullugil İş Hanı Konak – İzmir) ulaşılarak tetkik tarihleri ile birlikte kaydedilmiştir.

Bu bilgiler ışığında hastalarda siroz varlığı, KHK etiyolojisi, asit varlığı, ensefalopati varlığı ve dereceleri belirlenmiştir. Siroz etiyolojisinde rol oynayan viral nedenler (HBV; HVC; HDV) ve non-viral nedenler (alkol ve kriptojenik) kaydedilmiştir. Non-sirozik hastalarda HBV, HVC; HDV virüs enfeksiyonları mevcuttur. DEB grubunda olan bir hasta ise non-sirozik olup kriptojenik KHK mevcuttu. Hastalarda asit varlığı görüntüleme yöntemlerinden, ensefalopati varlığı ve şiddeti klinik kayıtlardan belirlenmiştir. Böylece her işlemden önce hastanın Child-Pugh evresi, Okuda evresi, BCLC ve CLIP evreleri hesaplanmıştır.

Kontrollerinde tümöral yanıtın yeterli olmaması ya da vasküler beslenmesinin tam olarak embolize edilememesi durumunda bazı hastalara birden fazla TAKE işlemi uygulanmıştır. Arka arkaya yapılan iki TAKE arası süre en az 4 hafta olmuştur.

TAKE işlemi üç hastaya dört seans, üç hastaya üç seans, 13 hastaya iki seans, 45 hastaya bir seans uygulanmış olup ortalama 1.43 kez işlem tekrarlanmıştır. Tablo 8’de TAKE gruplarına göre uygulanan seans sayıları özetlenmiştir.

Tablo 8. Konvansiyonel TAKE ve DEB TAKE gruplarında seans sayıları karşılaştırması.

TAKE Grubu	SEANS SAYISI				Toplam
	1	2	3	4	
Konvansiyonel TAKE	30(%73)	8(%19,5)	3(%7,3)	0(%0)	41
DEB TAKE	34(%66,6)	11(%21,5)	3(%5,8)	3(%5,8)	51
Toplam	64(%69,5)	19(%20,6)	6(%6,5)	3(%3,2)	92

Konvansiyonel grupta bir hastada KHK major besleyici arterinden arterioportal fistül izlenmesi üzerine bu arteriyel dal mikrokater ile süperselektif kateterize edilmiş ve 5 mm’lik *coil* ile embolizasyon uygulanmıştır. Ancak bu düzeyden kemoterapötik ajan enjeksiyonu esnasında arterin tamamen tromboze olması nedeni ile ancak 2 cc lipiodol ve doksorubisin

süspansiyonu (12 mg doksorubisin eşdeğeri) verilebilmiştir. Konvansiyonel gruptaki diğer 40 seansta 60 mg doksorubisin ve 10 ml lipiodol süspansiyonu uygulanmıştır.

DEB grubunda 12 seansta 100-300 mikron; 4 seansta 300-500 mikron boyutunda ilaç salınımlı partikül DC Beads kullanılarak toplam 18 seansta 50 mg doksroubisin verilmiştir. Geri kalan 32 seansta bu iki boyuttaki küreler karıştırılarak uygulanmıştır. İki farklı boyutun (100-300 mikron ve 300-500 mikron) karıştırıldığı seanslarda toplam 100 mg doksorubisin enjekte edilmiştir.

TAKE işleminde 4 hafta sonra elde olunan dinamik BT veya MR görüntüleri incelenerek lezyonda kontrastlanan alan mevcut olup olmadığı ve yeni lezyon izlenip izlenmediği araştırılmıştır. Nekroza gitmiş olan alanın önceki incelemedeki canlı tümör dokusu çapına bölünerek yüzde şeklinde nekroz miktarı hesaplanmıştır.

Hastalara yapılmış olan küratif tedaviler (perkütan alkol ablasyonu; radyofrekans ablasyonu; cerrahi rezeksiyon; karaciğer nakli) uygulanış tarihi ile birlikte kaydedilmiştir. Hastalara tanı konulan ilk görüntüleme işleminin tarihi hastalığın başlama anı olarak kabul edilmiştir. Buna göre hastaların tanı anındaki yaşları hesaplanmıştır.

Eksitus olan hastalar için tanı tarihi ile eksitus tarihi çıkarılarak sağkalım ay olarak hesaplanmıştır. 15 Mart 2013 tarihinde halen sağ olan hastalar için istatistiksel sansür işlemi uygulanmıştır.

Hasta sağkalımında KHK lezyonunun tek neden olmadığı; altta yatan karaciğer fonksiyon durumu ve siroz komplikasyonlarının tedavisi süregiden önemli bir hastalık olduğu göz önüne alındığında “hastalıksız sağkalım süresi”nin doğru bir kıyaslama için yeterli olmadığı açığa çıkmaktadır. Bu sebeple toplam sağkalım süreleri hesaplanarak kıyaslama yapılmıştır. Ek işlem yapılan hastalar sağkalım hesaplamaları yapılırken dışlanmıştır. Bunun sebebi diğer tedavilerin sağkalıma yaptığı katkıların karışıklığa yol açmasını önlemektir.

4.2. İŞLEM ÖNCESİ HAZIRLIK

KHK odağı saptanan hastalar öncelikle cerrahi rezeksiyon, perkütan ablasyon ve karaciğer nakli gibi küratif tedaviler yönünden değerlendirilerek bu tedaviye uygun olmayan; karaciğer fonksiyonları korunmuş olan (BCLC sınıflaması evre B kategorisinde) hastalar TAKE işlemi uygulanmak üzere hastanemize yatırılmıştır.

Hastaların görüntüleme bulgularından ve klinik bilgilerinden yararlanılarak asit ve ensefalopati varlıkları ve şiddetleri hafif-şiddetli olmak üzere kaydedilmiştir. Hafif formu medikasyonla baskılanan; şiddetli formu ise medikasyona rağmen semptomatik olanlar olarak

değerlendirilmiştir. Hastalar Child Pugh; Okuda, BCLC ve CLIP sınıflandırmalarına göre sınıflandırılmıştır.

Hastaların görüntülerine hastanemiz dijital görüntüleme sistemi olan ISITE programı (iSITE PACS version 4.1.110.0, Philips Healthcare Informatics Inc. Koninklijke Philips Electronics N. V. HOLLAND) üzerinden ulaşılmıştır. Bu program üzerinden hastaların TAKE öncesi batin kontrastlı BT veya MR görüntülerine ulaşılarak karaciğerleri ve karaciğer lezyonları tekrar değerlendirilmiştir. Karaciğerde izlenen KHK lezyonlarının boyutları, sayıları, kontrastlanma özellikleri tespit edilerek kaydedilmiştir. İşlem öncesi görüntüler 2 gün-14 gün aralığında elde edilmiştir.

İşlem öncesinde; konvansiyonel TAKE grubunda hastaların 29'una (%70,7) dinamik BT; 12'sine (%29,3) dinamik MR görüntülemesi yapılmıştır. DEB TAKE grubunda ise hastaların 29'una (%56,9) dinamik BT; 22'sine (%43,1) dinamik MR görüntülemesi yapılmıştır.

Çalışmamızda abdomen BT görüntüleme işlemi Philips Brilliance CT (v:2.6.1.22045) ve Philips Mx 8000 QUAD CT System marka ve modelindeki cihazlarla yapılmıştır. Dinamik abdomen BT incelemeleri öncesinde kontrastsız olarak tüm abdomen aksiyel planda taranmaktadır. Yaklaşık 120 ml non-iyonik kontrast maddenin (Ultravist 300/100 cc; Bayer Schering Pharma; AG Almanya) intravenöz yoldan otomatik enjektör ile verilmesi esnasında aort arkusuna konulan ROI ile yeterli kontrast dansitesine ulaşıldığında otomatik olarak başlayan arteriyel faz ve bundan 30 saniye sonra portal fazda abdomen aksiyel görüntüleri alınmaktadır. Arteriyel faz üst abdomene yönelik olurken portal fazda alt ve üst abdomen taraması yapılır. Kesitler 0,9-2 mm kesit kalınlığında alınır. Daha sonra koroner planda dört mm kalınlıkta reformat görüntüleri ve vasküler ağaca yönelik maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri oluşturulur.

Karaciğer MR görüntülemesi tetkikleri Philips Achieva (Philips MR Systems Achieva 1,5 T MR; Release 1.8.1.5; 2010-02-20) ve Philips Intera (Philips MR Systems Intera 1,5 T MR; Release 12.6.1.4; 2012-05-22) marka cihazlarda yapılmıştır. Karaciğere yönelik standart bir görüntülemeye; şu sekanslar alınmıştır: T2 SPIR RT aksiyel sekansları; Ssh/TE325 aksiyel; T1 in faz ve out faz aksiyel; T1 WATS transvers (5 faz 1+4, dinamik); T1 WATS koronal, (geç faz). Hastanın nefes tutamadığı durumlarda dinamik incelemeden sonra; T1W TFE aksiyel sekanslar alınmıştır.

Hastaların tanı alma tarihleri, görüntüleme bulguları ile kesin KHK tanısı konulduğu incelemenin tarihi olarak belirlenmiştir. KHK tanısı MR ve/veya BT bulgularına göre konulmuştur. Çapı 2 cm'i aşan arteriyel fazda hipervasküler; venöz fazda "washout" gösteren

tümörlerde; iki görüntüleme tekniğinde tanı konulan; veya tipik vasküler paterni olan ve AFP düzeyi >400 U/L olan veya biyopsi sonucu KHK tanısı alan hastalardır. Tanı tarihi esas alınarak hastaların tanı anındaki yaşları yıl olarak, küratif tedavi uygulanmamış hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre ay olarak “hasta sağkalımı” olarak hesaplanmıştır.

Tümörler tanımlandıktan sonra tümörün en büyük ekseninde çapı hesaplanmıştır. Birden çok nodül olması durumunda en büyük nodülün boyutları esas alınmıştır. Tümörün en büyük çapı ile aksiyal ekseninde karaciğerin en büyük çapı orantılanarak tümörün karaciğerde kapladığı alan %50’den az ve çok olmak üzere tümör yükünü belirten bir sınıflandırma yapılmıştır.

BT ve MR’da arteriyel fazda kontrastlanma paterni, homojen ve homojen olmayan olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Homojen kontrast tutan kitlelerde tüm tümör alanı kontrastlanmaktadır. Homojen olmayan tümörler ise heterojen bir tutulum paterni göstermektedir. Heterojen tutulum KHK için atipik bir bulgu olarak kabul edilmektedir (38).

4.3. TAKE UYGULAMASI

4.3.1. Anjiyografi Tekniği:

Unrezektabl evrede KHK olan ve karaciğer fonksiyonları korunmuş olan hastalara TAKE işleminden önce işlemin yapılış şekli ve olası komplikasyonları anlatılarak işlemi kabul ettiklerine dair kendilerinden imzalı onay kağıdı alınmıştır

Hastalar 8 saatlik açlık sonrası; genel asepsi-antisepsi kriterlerine uyularak işleme alınmıştır. Prosedür için Philips marka anjiyografi cihazları (Philips Multidiagnosis 4 -MD4 ve Philips Allura Xper FD 20 (sw R6) series) kullanılmıştır. Girişimler kemoembolizasyon konusunda tecrübeli bir ekip tarafından yapılmıştır.

Femoral arterden Seldinger yöntemi ile 5 F *intraducer* yerleştirilmiştir. Bir konvansiyonel anjiyografi kateteri yardımı ile karaciğer anjiyografi görüntüleri elde olunmuştur. Çölyak trunkus ve süperior mezenterik arter dalları incelenerek karaciğerdeki KHK lezyonunun veya lezyonlarının arteriyel besleyicileri tespit edilmiştir. Anatomideki varyasyonlar ve portal venin patent olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kemoembolizasyonun kaçma riskini belirlemek için gastroduodenal, sistik ve gastrik arterlerin çıkım yerleri dikkatli olarak belirlenmiştir. Konvansiyonel TAKE grubunda 27 seansta (%29,3) süperselektif; DEB grubunda ise 36 seansta (%39,1) süperselektif kateterizasyon yapılmıştır. Konvansiyonel ve DEB gruplarında birer hastaya bütün karaciğere TAKE yapılmıştır. Konvansiyonel grupta 13 seansta (%14,1); DEB grubunda ise 14 seansta (%15,2) selektif TAKE işlemi yapılmıştır.

Selektif TAKE işlemi; hepatik arterin lobar dalına veya arteria hepatica propriaa uygulanmıştır. Süperselektif TAKE segmental veya subsegmental dallara yapılmıştır. Süperselektif TAKE işleminde 5F konvansiyonel anjiografi katateri içinden 0.016 inç kılavuz tel (Syncro; Boston Scientific, Boston, Massachussets) aracılığı ile 2,7 F koaksiyal mikrokater (Progreat, Terumo Europe, Leuven) tümörü besleyen segmental, subsegmental hepatik arter dallarına ilerletilerek kemoembolizasyon gerçekleştirilmiştir.

TAKE işlemi sonunda tümörün tamamen devaskülarize olduğu görülmelidir. Tümöral besleyicilerin hepsini olabildiğince distalden ve tek seansta embolize etmeye çalışılmıştır. Bundan dolayı öncelikle tümör besleyicisine daha sonra gerekli olursa subsegmental ve segmental arterlerde kemoembolizasyon işlemi uygulanmıştır. Unifokal lezyonu olan hastalar tümör besleyicisinden selektif olarak tedavi edilmiştir. Çok sayıda lezyonu olan hastalara embolizasyon işlemi segmental ve/veya subsegmental arterlerden uygulanmıştır.

Tedavi öncesinde antibiyotik profilaksisi veya anti inflamatuvar ilaç verilmemiştir. İşlem sırasındaki ağrı için her hastaya bireysel yaklaşmıştır.

Kontrol görüntüde kısmi tümör cevabı, stabil hastalık veya progresif hastalık izlendiği durumlarda; kontraendikasyon yoksa TAKE işlemi tekrarlanmıştır. Semptomatik kötüleşme, ekstrahepatik yayılım veya vasküler yayılım; karaciğer yetmezliği gelişmesi veya ciddi ters etkiler gelişirse işlem tekrarından kaçınılmıştır. Dolayısıyla tümörde progresyon izlenmesi tedavide başarısızlık olarak değerlendirilmeyip kontraendikasyon mevcut değilse TAKE işlemi tekrarlanmıştır.

4.3.2. Konvansiyonel TAKE Tekniği:

Kateterin ucu istenilen artere yerleştirildikten sonra TAKE işleminde kullanılacak lipiodol (lipiodol ultra-fluide; Laboratoire Guerbet, France), doksorubisin 60 mg (Adriamycin; Pharmacia-Up john, Kalamazoo, MI) ve 10cc noniyonik kontrast madde (Ultravist 300/100ml; Schering, Almanya) karışımından oluşan emülsiyon hazırlanmıştır. Tüm hastalarda rutin olarak 60 mg doksorubisin kullanılmıştır. Ancak yukarıda sözü edilen bir hastaya hepatik arterde oklüzyon nedeniyle 12 mg doksorubisin eşdeğeri 2 ml lipiodol süspansiyonu verilebilmiştir.

Doksorubisin ve lipiodolün süspanse edilmesi için ilgili arterin kateterizasyonu sonrası steril metal bir kapta yapılmıştır. Daha sonra emülsiyon üç yollu musluk ile birleştirilmiş iki 50 cc enjektör yardımı ile homojenize edilmiştir.

İlgili arter içerisindeki katetere homojen süspansiyon floroskopik takiple enjekte edilmiştir. Arterde retrograd akım izleninceye kadar enjeksiyona devam edilmiştir. Daha sonra arter içerisine noniyonik kontrast madde ile karıştırılmış PVA partikülleri (150-250µm

veya 300-500µm Bead Block, Biocompatibles, UK) enjekte edilmiştir. Fluoroskopide arterin obstrükte olduğunun izlenmesi ile işlem sonlandırılmıştır.

Daha sonra hepatik arterden kontrol anjiogramlar elde olunarak vasküler obstrüksiyonun tam olduğu ve başka tümöral arterin izlenmediği saptanınca işleme son verilmiştir.

4.3.3. DEB TAKE Tekniği:

DEB TAKE grubunda işlemten önce konvansiyonel gruptaki ile benzer anjiografik işlemler yapılmıştır.

Drug eluting beads (DEB; DC-Beads, Biocompatibles, UK Ltd.) arter çapı ve tümör büyüklüğü göz önüne alınarak 100-300 mikron veya 300-500 mikron boyutlarında 50 mg doksorubisin ile yüklenerek hazırlanmıştır. Gerekli olan durumlarda toplam 100 mg doksorubisin ile yüklenmiş 100-300 ve 300-500 mikron boyutlarında DC-Beads bir arada uygulanmıştır. DEB TAKE grubu hastalara uygulanan işlemlerin 18'ine (%35,3) 50 mg; 33'üne (%64,7) 100 mg doksorubisin verilmiştir. İşlemlerin 15'inde (%29,4) 100-300 mikron; 32'sinde (%62,7) 100-300 ve 300-500 kombinasyonu; 4'ünde de (%7,8) tek başına 300-500 mikron DC-Bead partükülü kullanılmıştır.

Yüklü küreler iyotlu kontrast madde ile enjeksiyondan 5-10 dakika önce bire bir oranında (DC Bead 5 ml ve kontrast maddeden 5 ml) karıştırılarak devamlı fluroskopik monitörizasyon altında akımın tıkanıldığı noktaya kadar uygulanmıştır. Uygulanan maksimum doksorubisin dozu 100 mg olmuştur. Doz tümör boyutuna ve hastanın durumuna göre ayarlanmıştır.

Bütün vakalarda tümörün devaskülarizasyonunu doğrulamak için kontrol anjiografi yapılmıştır. Tümör her iki lobu tutsa bile tek seans içinde bütün tümör odaklarına tedavi uygulanmıştır.

4.4. İŞLEM SONRASI HASTALARIN TAKİBİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ:

TAKE işlemi sonrası hastalar Gastroenteroloji veya Genel Cerrahi Servisi'nde postembolizasyon sendromu açısından ve karaciğer fonksiyon testleri, kanama zamanı, tam kan sayımı açılarından takip edilmiştir.

TAKE işleminde 4 hafta sonra elde olunan dinamik BT veya MR görüntüleri incelenerek lezyonda kontrastlanan alan mevcut olup olmadığı ve yeni lezyon izlenip izlenmediği araştırılmıştır. Nekroza gitmiş olan alanın önceki incelemedeki canlı tümör dokusu çapına bölünerek yüzde şeklinde nekroz miktarı hesaplanmıştır. Eğer tam cevap varsa

veya tümörde nekroz oranı %90'dan fazlaysa (dinamik görüntülemenin arteriyel fazında kontrast tutmaması) her 6 ayda tekrar tedavi için hasta değerlendirilerek takip edilmiştir.

İşlem sonrası tutulan klinik bilgilerden yararlanılarak işleme bağlı gelişen komplikasyon şiddeti ve türü tespit edilmiştir. Komplikasyon gelişen olgular; eğer konservatif izlenmişse “hafif”; medikasyonla kontrol altına alınabilen semptomlar varsa “orta” ve hastaneye yatış gerekli olmuşsa “şiddetli”; hayatı tehdit eden komplikasyonlar ise “çok şiddetli” yan etkiler olarak tanımlanmıştır.

İşlem sonrası hastalarda gelişebilen komplikasyonlar: post embolizasyon sendromu (PES); kolesistit; böbrek yetmezliği, asit oluşumu ve karaciğer apsesi olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların eksitus tarihleri ve rol oynayan son major hastalıkları klinik notlardan öğrenilerek kaydedilmiştir. Buna göre hastaların ölüm sebepleri arasında tümör nüksü; karaciğer yetmezliği; hepatorenal sendrom; enfeksiyon; sekonder malignansiler; özefageal varis kanamaları; kardiyak yetmezliği ve diğer sebepler (kafa travması gibi) yer almaktadır.

RFA, PEI, cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda işlemler tarihleri ile beraber kaydedilmiştir. Böylece hastaların tanıdan sonra kaç kere ve ne tür işlemlerle tedavi edildiği; karaciğer fonksiyonları ve KHK lezyonunun karakteristikleri belirlenmiştir. Ağrı ve ateş post embolizasyon sendromu olarak değerlendirilerek hasta temelinde bireysel olarak kontrol altına alınmıştır.

Tümörün tedaviye cevabı modifiye RECIST kriterlerine göre kontrastlanan tümör boyutları göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır. Buna göre lezyonda;

1. Kontrastlanan alan yoksa “Tam Yanıt”;
2. Kontrast tutan alanlarda %30 azalma varsa “Parsiyel Yanıt”;
3. Parsiyel yanıt ile progresif hastalık arasında kalan durumlar için “Stabil Hastalık”
4. Kontrast tutan alanlarda %20'den fazla artış olması durumunda “Progresif hastalık” olarak tanımlanmıştır.

DEB TAKE grubunda yer alan üç hastada hedef lezyonda %100 nekroz gelişmesine rağmen karaciğerin başka alanında oluşan yeni lezyonlar nedeniyle bu işlem sonrasında cevap “progresif hastalık” olarak değerlendirilmiştir.

İstatiksel incelemelerin TAKE grupları arasında yapılabilmesi maksadıyla tedaviye cevap oranları kür ve kısmi cevap “rasyonel cevap” olarak; stabil hastalık ve progresif hastalık olması ise “rasyonel cevapsızlık” olarak gruplandırılmıştır.

Yapılan incelemelerde kontrast tutulumu gösteren yeni bir odak fark edildiğinde cevap “progresif hastalık” olsa da tedavi başarısızlığı olarak yorumlanmayıp eğer hasta durumu TAKE için uygun sınırlarda ise TAKE tedavisi tekrarlanmıştır.

4.5. İSTATİKSEL ANALİZLER

Konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında hasta dağılımları; laboratuvar ve tümör özellikleri arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için ki-kare testleri uygulanmıştır. Kantatif değişkenler medyan, dağılım, sayı ve yüzde olarak açıklanmıştır. Hastalar Child Pugh; Okuda, BCLC ve CLIP sınıflandırmalarına göre sınıflandırılmıştır. Alt gruplar arasındaki farklılıklar parametrik veriler için T-testi ve Pearson korelasyonu; non-parametrik veriler için ki-kare testleri, Spearman korelasyonu, Mann-Whitney U testleri ile değerlendirilmiştir. Karaciğer nakli, rezeksiyon, PEI veya RFA uygulanan hastalar sağkalım hesaplamalarında uygulanan ek tedavilerin araştırılan sağkalım üzerindeki etkinliğini dışlamak gerektiğinden dolayı hesaplamalardan çıkarılmıştır. Uygulanan TAKE işleminin hasta sağkalımı üzerinde etkinliğini göstermek için regresyon analizleri uygulanmıştır. Sağkalım oranları ve eğrileri Kaplan-Meier metodu kullanılarak tanımlanmıştır ve log rank (Mantel-Cox) testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel p değeri 0,05’den küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir. Veri toplanması için son tarih 15 Mart 2013’tür.

İstatiksel analizlerin tamamı SPSS istatistik programı (SPSS 15.0 , USA, Windows istatistik software) ile yapılmıştır.

4.6 ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.09.2012 tarihli 569 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

5. BULGULAR

5.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmaya Mayıs 2004 ile Mart 2013 tarihleri arasında toplam 64 unrezektabl KHK hastada uygulanmış olan 92 transarteriyel kemoembolizasyon işlemi dahil edilmiştir.

Çalışmamızda 51 erkek (%79,7), 13 kadın (%20,3) hasta mevcuttur. Konvansiyonel TAKE grubunda 30 hasta (24 erkek, 6 kadın); DEB TAKE grubunda 34 hasta (27 erkek; 7 kadın) bulunmaktadır. Her iki grupta cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,953$).

Hasta yaşları tanının konulduğu anda; konvansiyonel TAKE grubunda 64,31 yıl ($\pm 10,67$) (dağılım aralığı 37,5-78,9); DEB TAKE grubunda 65,05 ($\pm 10,00$) yıl (dağılım aralığı 40,72-86,48) olarak hesaplanmıştır. Medyan yaşlar konvansiyonel grupta 68; DEB grubunda ise 64,4 yıl olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,925$). Hasta yaşlarına ait bulgular Tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 9. TAKE gruplarına hasta yaşları

TAKE Grubu	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	p değeri
Konvansiyonel	30	64,31	10,67	67,99	0,925
DEB	34	65,06	10,01	64,42	
Toplam	64	64,71	10,25	67,09	

TAKE işlemi yapıların hastaların 46’sına (%71,9) tek işlem; 18’ine (%28,1) iki, üç veya dört seans TAKE uygulanmıştır. Konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında hastalara uygulanan işlem sayıları ve oranları Tablo 10’da sunulmuştur. Her iki grup arasında işlem sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,384$).

Tablo 10. TAKE gruplarında işlem sayıları

İşlem Sayısı	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	Konvansiyonel	DEB		
Tek işlem	20 (%66,7)	26 (%76,5)	46 (%71,9)	0,384
≥ 2 işlem	10 (%33,3)	8 (%23,5)	18 (%28,1)	
Toplam	30 (%100)	34 (%100)	64 (%100)	

Çalışmaya aldığımız 64 hastanın 52’sinde (bütün hastaların %81,3’ünde) siroz mevcuttur. Bunların 24’ü konvansiyonel grupta yer almaktadır. Yirmi sekizi ise DEB grubunda bulunmaktadır. Konvansiyonel TAKE grubunun %80’ninde siroz mevcuttur. Konvansiyonel grupta altı hastada (%20) ise altta yatan siroz saptanmamıştır. DEB TAKE

grubunun %82,4'ünde siroz mevcuttur. DEB grubunda altı hastada (%17,6) ise altta yatan siroz saptanmamıştır. Konvansiyonel TAKE ve DEB TAKE grupları arasında siroz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=1,000$).

Görülen siroz ve/veya KHK etiyojisi nedenleri arasında alkol, HBV, HCV, kriptojenik nedenler yer alıyordu. Etiyolojik faktörün gruplara göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir. Etiyolojik faktörler içerisinde en büyük grup HBV hepatiti olup konvansiyonel grupta 15 hastada (%50) (üçü HCV ile bir arada olmak üzere, diğer üçü HDV ile bir arada); DEB grubunda 24 hastada (%70,5) (ikisi HDV ile bir arada olmak üzere) görülmüştür. Siroz etiyojisini viral nedenler (HBV; HVC; HDV) ve non-viral nedenler (alkol ve kriptojenik) olmak üzere ikiye ayırdığımızda konvansiyonel grupta olguların %90,0'ı viral etiyojide; DEB grubunda ise %88,2'si viral etiyojiye bağlı olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Tablo 11. TAKE gruplarında etiyojik faktörlerin dağılımı.

Etiyoloji	TAKE Grupları		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
Alkol	2 (%6,7)	0	2 (%3,1)
HBV	9 (%30,0)	18 (%52,9)	27 (%42,2)
HCV	12 (%40,0)	9 (%26,5)	21 (%32,8)
HBV+HCV	3 (%10,0)	0	3 (%4,7)
HBV+HDV	3 (%10,0)	2 (%5,9)	5 (%7,8)
ALKOL+HCV	0	1 (%2,9)	1 (%1,6)
kriptojenik	1 (%3,3)	4 (%11,8)	4 (%7,9)
Toplam	30	34	64

Hastaların her işlemden önce asit ve ansefalit durumlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 12'de özetlenmiştir. Hesaplanan p değerlerine göre asit varlığı ve ansefalit yönünden gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. İşlem öncesi asit ve ansefalit bulgularının gruplara göre dağılımı.

	Şiddet	Bütün vakalarda	Konvansiyonel (n=41 %44,6)	DEB (n=51 %55,4)	p -değeri
Asit	Yok	73 (%79,35)	30 (%73,17)	43 (%84,31)	0,780
	Orta derece	16 (%17,39)	8 (%19,51)	8 (%15,68)	
	Ciddi	3 (%3,26)	3 (%7,31)	0	
Ensefalit	Yok	65 (%70,65)	30 (%73,2)	41 (%80,4)	0,347
	Orta derece	20 (%21,74)	9 (%22)	9 (%17,64)	
	Ciddi	7 (%7,61)	2 (%5,8)	1 (%2)	

Her iki grupta işlemlerin %90,2 'sinde (konvansiyonel grupta 37 işlem; DEB grubunda 46 işlem) vasküler yapılarda trombüs mevcut değildir. Konvansiyonel TAKE grubunda iki vakada (%4,9) portal ven trombozu; bir vakada (%2,4) hepatik ven trombozu; bir vakada (%2,4) hem portal ven hem hepatik ven trombozu mevcuttur. DEB TAKE grubunda dört vakada (%7,8) portal ven tromboze; bir vakada (%2,0) hepatik ven trombozedir. Toplamda 83 işlemde venöz trombüs yoktur (%90,2). Altı vakada (%6,5) portal ven; iki işlemde (%2,2) hepatik ven; bir işlemde (%1,1) hem hepatik ven hem portal ven trombozu mevcuttur.

Konvansiyonel TAKE grubunda 6 işlemde (%14,6) portal hilusta patolojik lenf nodu mevcutken DEB TAKE grubunda bir işlemde (%2,0) patolojik lenf nodu saptanmıştır.

TAKE işlemi öncesi konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında toplam bilirübin, AST, ALT, ALP, albumin, serum kreatinin, protrombin zamanı ve INR değerleri, platelet sayısı istatistikleri Tablo 13'de sunulmuştur. İşlem öncesinde laboratuvar bulgularından ALT, ALP, kreatinin, protrombin zamanı, INR değeri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup bu değerlerin hepsi de konvansiyonel grupta DEB grubuna göre yüksek olduğu izlenmiştir.

Tablo 13. TAKE işlemi öncesinde laboratuvar değerleri

Laboratuvar	TAKE Grubu	Ortalama	Std. Sapma	<i>p</i> değeri
Toplam bilirübin	konvansiyonel	1,30	0,81	0,060
	DEB	1,02	0,55	
AST	konvansiyonel	74,28	84,24	0,056
	DEB	49,53	32,09	
ALT	konvansiyonel	62,59	62,59	0,009
	DEB	36,53	28,52	
Albümin	konvansiyonel	3,41	0,57	0,342
	DEB	3,51	0,461	
ALP	konvansiyonel	205,96	232,74	0,022
	DEB	126,67	63,51	
Kreatinin	konvansiyonel	1,04	0,34	0,036
	DEB	,91	0,25	
protrombin zamanı	konvansiyonel	14,85	1,88	0,001
	DEB	13,61	1,28	
INR	konvansiyonel	1,23	0,17	0,005
	DEB	1,14	0,12	
platelet	konvansiyonel	137,76	91,01	0,50
	DEB	124,47	96,86	

TAKE işleminden önce her iki grupta AFP değerleri 400 ünitiden yüksek ve düşük olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Buna göre konvansiyonel grupta 36 işlem öncesinde (%87,8) AFP değeri 400 ünitiden düşüktür. Beş işlemden önceyse (%12,2) 400 ünitiden yüksektir.

DEB TAKE grubunda ise 46 işlemde (%90,2) 400 üniteden düşüktür. Beş işlemde ise (%9,8) 400 üniteden yüksektir. Gruplar arasında bu açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,747$).

TAKE işleminden sonra hasta takibinde aynı değerlere tekrar bakılmıştır. AFP değeri için işlemden üç ile sekiz hafta arasında değerlendirme yapılmıştır. İşlem sonrası bakılan AFP değerleri için yukarıda sözü edilen 400 ünite/ml ayrımı yapıldığında konvansiyonel grupta 37 işlemden önce (%90,2) AFP değeri 400 üniteden düşüktür. Dört işlemden önceyse (%12,2) 400 üniteden yüksektir. DEB TAKE grubunda ise 45 işlemde (%90,2) 400 üniteden düşüktür. Beş işlemde ise (%9,8) 400 üniteden yüksektir. Gruplar arasında bu açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,969$).

Diğer laboratuvar bulguları işlemden sonraki gün çalışılmıştır. Bu değerler ve gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmek için hesaplanmış p değerleri Tablo 14’de özetlenmiştir. Toplam bilirubin, ALP, protrombin zamanı ve INR değerlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcut olup konvansiyonel grupta DEB grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 14. TAKE işleminden sonra her iki grupta laboratuvar değerleri.

Laboratuvar	TAKE Grubu	Ortalama	Std. Sapma	p değeri
Toplam bilirubin	Konvansiyonel	2,16	1,56	0,005
	DEB	1,47	0,62	
AST	Konvansiyonel	122,18	140,26	0,825
	DEB	114,12	195,49	
ALT	Konvansiyonel	93,49	92,27	0,112
	DEB	64,22	82,29	
Albümin	Konvansiyonel	3,37	0,56	0,086
	DEB	3,56	0,50	
ALP	Konvansiyonel	223,27	227,19	0,013
	DEB	134,71	93,72	
Kreatinin	Konvansiyonel	,99	0,31	0,087
	DEB	,89	0,24	
Protrombin zamanı	Konvansiyonel	15,19	2,56	0,001
	DEB	13,75	1,31	
INR	Konvansiyonel	1,26	0,22	0,012
	DEB	1,16	0,12	
Platelet	Konvansiyonel	134,29	81,06	0,955
	DEB	133,14	107,68	

İşlem öncesi ve sonrası laboratuvar verilerindeki değişikliğin anlamlı olup olmadığına bakabilmek için konvansiyonel TAKE grubunda ve DEB TAKE gruplarında ayrı ayrı işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri arasında *paired* T-testi uygulanmıştır. Konvansiyonel

TAKE grubunda yapılan işlemden önce ve sonra tümörün çapları; AFP değerleri; ALT değerleri; albümin; ALP; kreatinin; PT; INR ve platelet seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 15). Ancak bu grupta toplam ve direk bilirubin düzeylerindeki artış; AST miktarında artış istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo15. Konvansiyonel TAKE grubunda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri		Ortalama	Std. Sapma	p değeri
Çift 1	AFP1	1081,54	5676,03	0,291
	AFP2	215,11	706,81	
Çift 2	T. bilirubin 1	1,29	0,81	<0,001
	T. bilirubin 2	2,15	1,56	
Çift 3	D. bilirubin 1	,50	0,46	0,011
	D. bilirubin 2	,83	1,06	
Çift 4	AST1	74,28	84,24	0,045
	AST2	122,17	140,26	
Çift 5	ALT1	62,59	62,59	0,060
	ALT2	93,48	92,27	
Çift 6	Albümin1	3,40	0,57	0,572
	Albümin2	3,36	0,56	
Çift 7	ALP1	205,95	232,74	0,257
	ALP2	223,27	227,19	
Çift 8	Kreatin1	1,04	0,34	0,085
	Kreatin2	0,98	0,31	
Çift 9	PT1	14,85	1,88	0,310
	PT2	15,11	2,56	
Çift 10	INR1	1,22	0,16	0,222
	INR2	1,25	0,22	
Çift 11	Platelet1	137,75	91,01	0,501
	Platelet2	134,29	81,06	

DEB TAKE grubunda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri arasında *paired T*-testi uygulandığında Tablo 16.'da belirtilen sonuçlara ulaşılmıştır. DEB TAKE grubunda yapılan işlemden önce ve sonra; AFP değerleri; albümin; ALP; kreatinin; PT ve INR değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak tümörün çapları; toplam ve direk bilirubin düzeylerindeki artış; AST, ALT miktarında artış ve platelet düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 16. DEB TAKE grubunda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri		Ortalama	Std. Sapma	<i>p</i> değeri
Çift 1	AFP1	226,19	663,08	0,327
	AFP2	2128,68	14129,27	
Çift 2	T. bilirubin 1	1,02	0,55	<0,001
	T. bilirubin 2	1,47	0,61	
Çift 3	AST1	49,53	32,08	0,020
	AST2	114,11	195,49	
Çift 4	ALT1	36,52	28,51	0,017
	ALT2	64,21	82,29	
Çift 5	Albümin1	3,50	0,46	0,364
	Albümin2	3,55	0,49	
Çift 6	ALP1	126,67	63,50	0,233
	ALP2	134,70	93,72	
Çift 7	Kreatin1	0,91	0,25	0,183
	Kreatin2	0,88	0,23	
Çift 8	PT1	13,62	1,28	0,323
	PT2	13,74	1,30	
Çift 9	INR1	1,14	0,12	0,129
	INR2	1,16	0,12	
Çift 10	Platelet1	124,47	96,85	0,012
	Platelet2	133,13	107,68	

Siroz sınıflandırması amacıyla Child-Pugh sınıflaması her iki gruptaki hastalar için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Tablo 17). Konvansiyonel ve DEB gruplarında Child Pugh evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,085$). Konvansiyonel grupta yer alan Child Pugh C evresinde işlem yapılan üç olgu istatistiksel analiz amacıyla Child Pugh B'ye evreye dahil edildiğinde gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,142$).

Tablo 17. TAKE gruplarına göre Child Pugh evreleri.

Child Pugh Evresi	TAKE Grubu		Toplam	<i>p</i> değeri
	Konvansiyonel	DEB		
A	22 (%53,65)	35(%68,62)	57(%61,95)	0,085
B	16 (%39,02)	16(%31,37)	32(%34,78)	
C	3 (%7,31)	0	3(%3,26)	
Toplam	41 (%100)	51 (%100)	92 (%100)	

Okuda evreleme sistemi her iki gruptaki hastalar için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Okuda evrelerine göre hasta dağılımları.

Okuda	TAKE Grubu		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
I	18 (%43,9)	35 (%68,6)	53 (%57,6)
II	20 (%48,8)	16 (%31,3)	36 (%39,1)
III	3 (%7,3)	0	3 (%3,3)
Toplam	41	51	92

Okuda evrelemesinin gruplar arasında farklı olup olmadığını değerlendirmek için Okuda II ve III grubu ile Okuda I grubu olmak üzere ikiye bölündüğünde; DEB TAKE grubunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla Okuda I hastalardan oluştuğu görülmektedir ($p=0,017$). Veriler Tablo 19’da özetlenmiştir.

Tablo 19. Okuda evreleri ve TAKE grupları

Okuda	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	Konvansiyonel	DEB		
I	18 (%43,9)	35 (%68,6)	53(%57,6)	0,017
II-III	23 (%56,1)	16 (%31,4)	39(%42,4)	
Toplam	41 (%100)	51 (%100)	92 (%100)	

BCLC evreleme sistemine göre TAKE gruplarının dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir. BCLC dağılımları açısından TAKE grupları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,183$).

Tablo 20. TAKE gruplarında BCLC evreleri dağılımı.

BCLC Grubu	TAKE Grubu		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
A (sayı, %)	17(%41,5)	15(%29,4)	32(%34,8)
B(sayı, %)	18(%43,9)	32(%62,7)	50(%54,3)
C ve D(sayı, %)	6(%14,6)	4(%7,8)	10(%10,9)
Toplam(sayı)	41(%100)	51(%100)	92(%100)
p değeri	0,183	0,183	

CLIP skorlarına göre TAKE gruplarındaki hasta dağılımları Tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. TAKE gruplarına göre CLIP skorlaması

CLIP Evresi	TAKE grubu		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
0	11 (%26,8)	21 (%41,2)	32 (%34,8)
1	17 (%41,5)	13 (%25,5)	30 (%32,6)
2	4 (%9,8)	11 (%21,6)	15 (%16,3)
3	5 (%12,2)	5 (%9,8)	10 (%10,9)
4	3 (%7,3)	0	3 (%3,3)
5	1 (%2,4)	1 (%2,0)	2 (%2,2)
Toplam	41	51	92

İstatiksel analizlerin yapılabilmesi amacıyla CLIP 0 ve 1 bir grup; CLIP 2, 3, 4 ve 5 diğer grup olarak toplandığında TAKE grupları arasında hasta dağılımları Tablo 22’de sunulduğu gibidir. Buna göre CLIP evrelemesi açısından TAKE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,869$).

Tablo 22. CLIP evrelerine göre TAKE gruplarının karşılaştırılması.

CLIP	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	Konvansiyonel	DEB		
0-1	28 (%68,3)	34 (%66,7)	62 (%67,4)	0,869
2-3-4-5	13 (%31,7)	17 (%33,3)	30 (%32,6)	
Toplam	41 (%100)	51 (%100)	92 (%100)	

Konvansiyonel gruba verilen doksorubisin miktarı ortalama 58,59 mg; DEB grubunda ise 82,35 mg kadardır. Konvansiyonel grupta ortalama 9,8 ml lipiodol kullanılmışken DEB grubunda 20 işlemde bir kutu DC Bead; diğer 31 işlemde iki kutu DC Beads kullanılmıştır.

5.2. HASTALARA UYGULANAN DİĞER KÜRATİF TEDAVİLER:

Küratif tedavi yöntemlerinden biri (PEI; RFA; cerrahi rezeksiyon ve karaciğer nakli) uygulanan hasta sayıları ve TAKE gruplarına göre dağılımları Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. Her iki TAKE grubunda ek işlem uygulanmış hastaların sayısı ve yüzdeleri.

Küratif Tedaviler	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	Konvansiyonel	DEB		
Yok	15 (%50,0)	23 (%67,6)	38 (%59,4)	0,151
Var	15 (%50,0)	11 (%32,4)	26 (%40,6)	
Toplam	30 (%100)	34 (%100)	64 (%100)	

Uygulanan ek tedavi yöntemlerini tek tek incelendiğinde:

Perkütan alkol enjeksiyonu işlemi konvansiyonel TAKE grubunda üç kez (%7,39) uygulanmış olup DEB TAKE grubunda hiç uygulanmamıştır.

Konvansiyonel TAKE grubunda bir hastaya (%2,4) TAKE’den önce; bir hastaya (%2,4) TAKE’den sonra; bir hastaya da (%2,4) hem önce hem sonra birer kez olmak üzere üç hastaya RFA uygulanmıştır. DEB TAKE grubunda iki hastaya (%3,9) işlemden önce bir hastaya (%2) işlemden sonra RFA uygulanmıştır. RFA işlemi her iki grupta üç kez uygulanmıştır (konvansiyonel %7,3; DEB grubunda %5,9).

Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar konvansiyonel grupta üç hastaya (%7,3); DEB grubunda bir kez uygulanmıştır (%2,0).

Konvansiyonel TAKE grubunda dördü tam kürden sonra olmak üzere altı hastaya (%14,6) karaciğer nakli yapılmıştır. DEB TAKE grubunda dördü tam kürden sonra olmak üzere yedi hastaya (%13,7) karaciğer nakli yapılmıştır.

5.3. KHK LEZYONLARININ KARAKTERİSTİKLERİ:

Tümörün arteriyal fazda kontrastlanan en büyük ekseninde çapı ölçülmüştür. Birden çok nodül olması durumunda en büyük nodülün boyutları esas alınmıştır. Buna göre konvansiyonel TAKE grubundaki hastalarda seanstan önce ilgili tümörün en büyük çapı ortalama 53,18 mm (standart sapma: 39,13) olarak hesaplanmıştır. DEB TAKE grubundaki hastalarda seanstan önce ilgili tümörün en büyük çapı 54,74 mm (standart sapma: 41,30) olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında tümör büyüklükleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,854$).

Konvansiyonel TAKE grubunda 33 işlemde (%80,5) tümörün en büyük çapı karaciğerin aksiyal en büyük çapının %50'sinden az iken 8 işlemde (%19,5) %50'sinden fazladır. DEB TAKE grubunda ise 41 işlemde (%80,3) tümör çapı karaciğer aksiyal çapının %50'den az iken 10 işlemde (%19,7) %50'den fazladır. Tümör yükü açısından TAKE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,991$).

Birden çok tümörü olan hastalarda en büyük iki tümörün en büyük ekseninde çapları mm cinsinden toplandıktan sonra elde edilen sayıların ortalaması alındığında TAKE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,730$).

Arteriyal fazda homojen kontrast tutulumu olan hastaların sayısı konvansiyonel grupta 21 (%70,0); DEB TAKE grubunda 28 (%82,4) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında tümör kontrastlanma paterni açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,465$).

Her seans öncesi tümör sayısının ve vasküler trombüs durumlarının TAKE gruplarına göre dağılımı Tablo 24'de sunulmuştur.

Tablo 24. Tümör sayısı ve vasküler trombus durumunun TAKE gruplarına göre dağılımı.

		Genel	Konvansiyonel (n=41 %44,6)	DEB (n=51 %55,4)
Tümör sayısı	Uninodüler	59 (%64,13)	25 (%61)	34 (%66,6)
	2 adet nodül	29 (%31,5)	15 (%36,5)	14 (%27,4)
	Multinodüler (>3)	4 (%4,3)	1 (%2,4)	3 (%5,9)
Venöz Trombus	Yok	83 (%90,2)	37(%90,2)	46(%90,2)
	Portal ven	6(%6,5)	2(%4,9)	4(%8)
	Hepatik ven	2(%2,2)	1(%2,4)	1(%2)
	Portal+hepatik ven	1(%1,1)	1(%2,4)	0

Tümör sayısı ile TAKE grupları arasında karşılaştırma yapılabilmesi için bir tane nodülü olan hastalar ile birden fazla sayıda nodülü olan hastalar ayrılmıştır. Buna göre konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında sırasıyla; 25 (%61,0) ve 34 (%66,7) seansta bir adet nodül; 16 (%39,0) ve 17 (%33,3) seansta birden çok sayıda nodüle işlem uygulanmıştır. Nodül sayısı açısından TAKE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,572).

TAKE işlemi sonrası toplam üç vakada (%3,3) bir adet; iki vakada (%2,2) birden fazla sayıda yeni KHK nodülü geliştiği izlenmiştir. Konvansiyonel TAKE grubunda bir vakada (%2,4) birden çok sayıda yeni nodül gelişmiştir. DEB TAKE grubunda üç vakada (%6,1) bir adet; bir vakada (%2,0) birden çok sayıda yeni nodül oluşmuştur.

5.4. TRANSARTERYAL KEMOEMBOLİZASYONA TÜMÖR CEVABI

Modifiye RECIST kriterlerine göre tümör cevabının TAKE gruplarında göre dağılımı Tablo 25’de sunulmuştur.

Tablo 25. TAKE gruplarına göre tedaviye cevap bulguları.

Tümör Cevabı	TAKE Grubu		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
Kür	20(%48,8)	26(%51,0)	46(%50,0)
Kısmi Cevap	10(%24,4)	10(%19,6)	20(%21,7)
Stabil	8(%19,5)	10(%19,6)	18(%19,6)
Progresif	3(%7,3)	5(%9,8)	8(%8,7)
Toplam	41	51	92

Tümörde rasyonel bir yanıtın olduğunu gösteren “kür” ve “kısmi cevap” gruplarının birleştirildiği; rasyonel bir cevabın izlenmediği stabil hastalık ve progresif hastalık durumlarının birleştirildiği “rasyonel cevapsızlık” olmak üzere tümörün tedaviye yanıtı iki grup altında toplandığında elde olunan bulgular Tablo 26’da özetlenmiştir. Bu durumda TAKE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,785).

Tablo 26. TAKE gruplarında rasyonel cevap dağılımı.

Tümör Cevabı	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	konvansiyonel	DEB		
Rasyonel cevap	30(%73,2)	36(%70,6)	66(%71,7)	0,785
Rasyonel	11(%26,8)	15(%29,4)	26(%28,3)	
Cevapsızlık				
Toplam	41	51	92	

TAKE işlem sayısı hastalar arasında farklılık gösterdiği için sadece ilk seans sonrası cevap oranları TAKE grupları arasında karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,772$). İlk seans sonrası rasyonel cevap görülen 48 hastanın 22'si konvansiyonel TAKE grubunda; 26'sı DEB TAKE grubunda yer almaktadır. Rasyonel cevapsızlık görülen 16 hastanın 8'i konvansiyonel; diğer 8'i DEB TAKE grubunda yer almaktadır. TAKE grupları arasında ilk seans sonrası tümör cevabı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,772$).

Hastalarda altta yatan siroz olması ve olmaması durumu ile tedaviye cevap oranları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,761$). Siroz varlığı ile tanı konulma yaşı arasında ($p=0,931$); hasta takip süreleri açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,234$).

5.4.1. Child Evresi ve TAKE Gruplarına göre Tümör cevabı

Tümörün tedaviye cevabı ile hastanın Child-Pugh evresi arasındaki ilişki Tablo 27.'de sunulmuştur. Buna göre Konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarının tümör cevabı ve Child-Pugh evresi dağılımları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 27. Tümör cevabı ve Child Pugh evresi.

Tümör cevabı	Child Sınıfı	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
		Konvansiyonel	DEB		
Rasyonel Cevap	A	17(%56,7)	25(%69,4)	42(%63,6)	0,283
	B-C	13(%43,3)	11(%30,6)	24(%36,4)	
	Toplam	30(%100)	36(%100)	66(%100)	
Rasyonel Cevapsız	A	5(%45,5)	10(%66,7)	15(%57,7)	0,426
	B-C	6(%54,5)	5(%33,3)	11(%42,3)	
	Toplam	11(%100)	15(%100)	26(%100)	

5.4.2. Okuda Evresi Ve Hasta Gruplarına Göre Tümör Cevabı

Hastaların Okuda evrelerine göre tedaviye cevap oranlarını istatistiksel olarak karşılaştırmak maksadıyla tümör cevabı ve Okuda evresi gruplandırıldıktan sonra ulaşılan veriler Tablo 28'de sunulmuştur. Buna göre Okuda evre I olan seanslarda; Okuda evre II-III

olan seanslara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı miktarda rasyonel cevap verdiği görülmüştür (p=0,020).

Tablo 28. Tümör cevabının Okuda evrelerine göre dağılımı.

Cevap	Okuda		Toplam	p değeri
	I	II-III		
Ras. Cevap	43 (%81,1)	23 (%59,0)	66 (%71,7)	0,020
Ras. Cevapsız	10 (%18,9)	16 (%41,0)	26 (%28,3)	
Toplam	53(%100)	39(%100)	92 (100)	

Tümör cevabının Okuda evresine göre TAKE gruplarında dağılımı Tablo 29’da sunulmuştur. Okuda evre I hastalığı olan; rasyonel cevap veren hastaların DEB TAKE grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,018).

Tablo 29. Tedaviye yanıt oranlarının Okuda evresi ve TAKE grubuna göre dağılımı.

Tümör Cevabı	Okuda Evresi	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
		Konvansiyonel	DEB		
Rasyonel Cevap	I	15(%50,0)	28(%77,8)	43(%65,2)	0,018
	II-III	15(%50,0)	8(%22,2)	23(%34,8)	
	Toplam	30	36	66	
Rasyonel Cevapsız	I	3 (%27,3)	7 (%46,7)	10 (%38,5)	0,428
	II-III	8 (%72,7)	8 (%53,3)	16 (%61,5)	
	Toplam	11 (%100)	15 (%100)	26 (%100)	

Sadece DEB TAKE uygulanan hastalarda; Okuda I evresinde 35 işlem olup ortalama 79,29 mg ($\pm 26,07$); Okuda II evresinde ise 16 işlem olup 89,06 ($\pm 24,1$) mg doksorubisin verilmiştir. Her iki Okuda evresi grubu arasında verilen doksorubisin miktarı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,191).

5.4.3. BCLC Evresi ve TAKE Gruplarına Göre Tümör Cevabı

Tümör cevabı ile BCLC evresinin karşılaştırılabilmesi için BCLC A ve B bir grup; C ve D başka bir grup olarak alınmıştır. Bu durumda A ve B evresinde olan hastaların tümörde rasyonel cevap görülme oranı daha yüksektir (p=0,028).

Tablo 30. Tümör cevabının BCLC evresine göre dağılımı.

Tümör Cevabı	BCLC		Toplam	p değeri
	A-B	C-D		
Ras. Cevap	62 (%75,6)	4 (%40,0)	66 (%71,7)	0,028
Ras. Cevapsız	20 (%24,4)	6 (%60,0)	26 (%28,3)	
Toplam	82 (%100)	10 (%100)	92 (%100)	

5.4.4. CLIP skoru ve TAKE Gruplarına Göre Tümör Cevabı:

Tümör cevabı ile CLIP skoru 0 ve 1 olan hasta grubu ile skoru 2, 3, 4, 5 olan hastaların sayıları her seansta hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 31’de sunulmuştur.

Tablo 31. Rasyonel cevap oranları ile CLIP skorlarının karşılaştırılması.

Tümör Cevabı	CLIP		Toplam	p değeri
	0-1	2-3-4-5		
Ras. Cevap	47 (%75,8)	19 (%63,3)	66 (%71,7)	0,213
Ras. Cevapsız	15 (%24,2)	11 (%36,7)	26 (%28,3)	
Toplam	62 (%100)	30 (%100)	92 (%100)	

Konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarına göre rasyonel cevap-CLIP skoru karşılaştırması bu alt gruplarda karşılaştırma yapacak kadar hasta bulunmadığı için yapılamamıştır.

5.5. TAKE SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

TAKE işleminden sonra izlenen komplikasyonların şiddetleri Tablo 32’de gösterilmiştir. Bu komplikasyonlar gerekli klinik müdahale ile düzelmiş olup tedaviye bağlı ölüm gelişmemiştir.

Tablo 32. TAKE gruplarına göre gelişen komplikasyonların şiddeti.

Komplikasyon	TAKE Grubu		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
Yok	1(%2,4)	7(%13,7)	8(%8,6)
Hafif Şiddette	8(%19,5)	9(%17,6)	17(%18,4)
Orta Şiddette	8(%19,5)	12(%23,5)	20(%21,7)
Şiddetli	24(%58,5)	23(%45,1)	45(%48,9)
Toplam	41(%100)	51(%100)	92(%100)

İstatiksel karşılaştırma maksadıyla komplikasyonu olmayan veya komplikasyonu olup hafif-orta şiddette olan hastalar bir grup; ciddi-hastaneye yatış gerektiren komplikasyonu olan hastalar diğer grup olarak alındığında Tablo 33’de özetlenen sonuçlara ulaşılmıştır. Her iki TAKE grubu arasında komplikasyon şiddeti açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 33. TAKE gruplarında gruplandırılmış komplikasyon şiddetleri

Komplikasyon	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	Konvansiyonel	DEB		
Yok-hafif-orta derece	17(%41,5)	28(%54,9)	45(%48,9)	0,200
Ciddi-yatış gerektiren	24(%58,5)	23(%45,1)	47(%51,1)	
Toplam	41(%100)	51(%100)	92(%100)	

Hastalara farklı sayıda TAKE seansı uygulanmış olduğu için TAKE gruplarında komplikasyon şiddetini karşılaştırabilmek için yalnızca ilk TAKE işleminden sonra gelişen komplikasyonların şiddetine bakıldığında Tablo 34.'de izlenen sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 34. İlk seans sonrası komplikasyon şiddeti ve TAKE gruplarının dağılımı

Şiddeti	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	konvansiyonel	DEB		
Yok-hafif-orta	13 (%43,3)	18 (%52,9)	31 (%48,4)	0,443
Ciddi-yatış gerektiren	17 (%56,7)	16 (%47,1)	33 (%51,6)	
Toplam	30 (%100)	34 (%100)	64 (%100)	

TAKE gruplarında gelişen komplikasyonların türü ve gruplara göre dağılımları Tablo 35'de özetlendiği şekilde olmuştur.

Tablo 35. Komplikasyon tipi ve hasta gruplarına göre dağılımı

Komplikasyon	TAKE Grubu		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
Yok	2(%4,9)	8(%15,7)	10(%10,9)
PES	14(%34,1)	20(%39,2)	34(%37,0)
Kolesistit	2(%4,9)	11(%21,6)	13(%14,1)
Böbrek yetmezliği	2(%4,9)	3(%5,9)	5(%5,4)
Assit oluşumu	10(%24,4)	7(%13,7)	17(%18,5)
Karaciğer absesi	11(%26,8)	2(%3,9)	13(%14,1)
Toplam	41(%100)	51(%100)	92(%100)

Kolesistit konvansiyonel grupta iki (%4,9); DEB grubunda 11 vakada (%21,5) izlenmiştir. Assit gelişimi konvansiyonel grupta 10 (%24,4); DEB grubunda ise yedi (%13,7) vakada izlenmiştir. Karaciğer absesi ise konvansiyonel grupta 11 (%26,9); DEB grubunda iki (%4) vakada izlenmiştir. Bu durumda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kolesistit komplikasyonu DEB TAKE grubunda; karaciğer absesi ise konvansiyonel grupta daha fazla gözlenmiştir (p=0,002).

TAKE gruplarına göre; işlem sonrası gelişen komplikasyonun şiddeti ile hastaların Child-Pugh evresi (p=0,234); Okuda evresi (p=0,085); BCLC evresi (p=0,058) ve CLIP skoru arasında (p=0,296) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.6. HASTA SAĞKALIMLARI

Çalışmamızda uygulanan TAKE yönteminin sağ kalıma etkisini incelediğimiz için küratif tedavi (PEİ, RFA, cerrahi rezeksiyon ve karaciğer nakli) uygulanmış olan hastalar sağ kalım hesaplamalarından çıkarılmıştır. Bu durumda 15 konvansiyonel; 23 DEB TAKE

grubunda olmak üzere toplam 38 hasta kalmıştır. TAKE gruplarında tanı yaşı açısından ($p=0,988$) anlamlı farklılık mevcut değildir. Konvansiyonel TAKE grubunda 10 (%66,7) erkek; 5 (%33,3) kadın; DEB TAKE grubunda 19 (%82,6) erkek; 4 (%17,4) kadın hasta bulunmaktadır. TAKE gruplarında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,436$).

Konvansiyonel TAKE ve DEB TAKE grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında;

Tanı yaşı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,988$).

Child Pugh evresi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,489$).

Okuda evresi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,260$).

BCLC evresi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,245$).

CLIP skoru arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,094$).

5.6.1. TAKE Gruplarının Genel Karşılaştırılması

Araştırma süresi sonunda 64 hastanın 49'u (%73,3) ölmüştür (küratif tedavi uygulanmış olan hastalar dahil). Yaşayan ve ölen hastaların gruplara göre dağılımı Tablo 36'da sunulduğu gibidir. DEB TAKE grubunda daha çok sayıda hasta son veri toplama tarihinde yaşamaktaydı ($p=0,003$).

Tablo 36. Yaşayan ve ölen hastaların TAKE gruplarına göre dağılımları.

Durum	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	Konvansiyonel	DEB		
Ölü	28(%93,3)	21(%61,8)	49(%76,6)	0,003
Yaşıyor	2(%6,7)	13(%38,2)	15(%23,4)	
Toplam	30(%100)	34(%100)	64(%100)	

Ölen 49 hastanın son majör hastalıklarının TAKE gruplarına göre dağılımı tablo 37'de sunulmuştur.

Tablo 37. Ölen hastalarda belirlenen son majör hastalık

Sebepler	TAKE Grubu		Toplam
	Konvansiyonel	DEB	
Tümör nüksü	5(%17,9)	3(%14,3)	8(%16,3)
Karaciğer yetmezliği	5(%17,9)	5(%23,8)	10(%20,4)
Hepatorenal sendrom	4(%14,3)	6(%28,6)	10(%20,4)
Enfeksiyon	2(%7,1)	3(%14,3)	5(%10,2)
Akciğer Kanseri	1(%3,6)	0(%0)	1(%2,0)
Varis kanaması	1(%3,6)	0(%0)	1(%2,0)
Nüks ve metastaz	4(%14,3)	2(%9,5)	6(%12,2)
KC yetmezliği ve nüks	4(%14,3)	0(%0)	4(%8,2)
Kafa travması	1(%3,6)	0(%0)	1(%2,0)
Kalp yetmezliği	1(%3,6)	1(%4,8)	2(%4,1)
Karaciğer yetmezliği+metastaz	0(%0)	1(%4,8)	1(%2,0)
Toplam	28(%100)	21(%100)	49(%100)

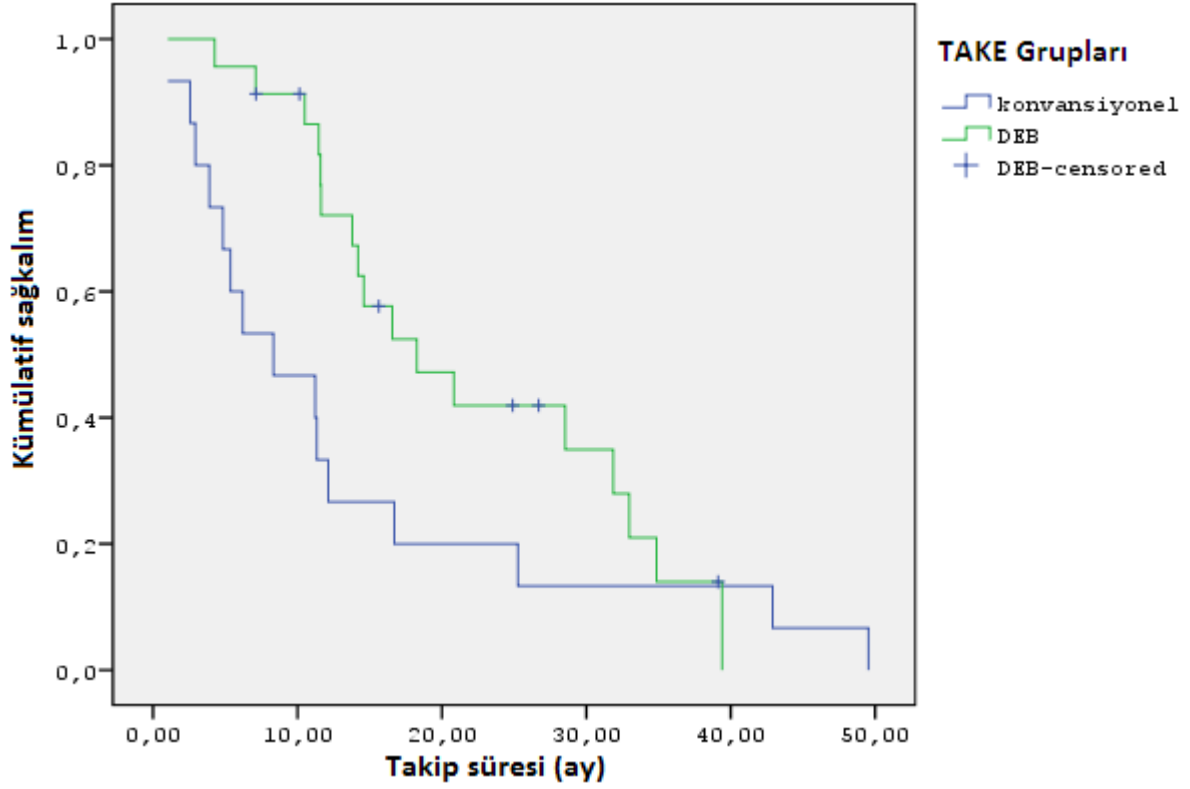
Bu ölüm sebepleri tümöre bağlı sebepler; karaciğer fonksiyon yetmezliğine bağlı sebepler ve diğer sebepler olarak sınıflandırıldığında Tablo 38’de belirtilen sonuçlara ulaşılmıştır:

Tablo 38. Sınıflandırılmış ölüm sebeplerinin TAKE gruplarına göre dağılımı

	TAKE Grubu		Toplam	p değeri
	Konvansiyonel	DEB		
Tümöre bağlı	9(%32,1)	5(%23,8)	14(%28,6)	0,812
Karaciğer yetmezliği	14(%50,0)	12(%57,1)	26(%53,1)	
Diğer	5(%17,9)	4(%19,0)	9(%18,4)	
Toplam	28(%100)	21(%100)	49(%100)	

Küratif tedavi görmüş olan 26 hasta dışlandıktan sonra geriye kalan 38 hastanın altı tanesi yaşamaktaydı. Yaşamakta olan altı hastanın tamamı DEB TAKE grubunda yer almaktadır. Konvansiyonel TAKE grubunda 15 hasta; DEB TAKE grubunda 23 hasta bulunmaktadır. DEB TAKE grubunda yaşayanların oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p=0,031).

Bahsedilen 38 hastanın TAKE gruplarına göre sağ kalımları aşağıdaki grafik 3’de gösterildiği gibidir.



Grafik 3. TAKE gruplarına kümülatif sağ kalım eğrileri. Konvansiyonel grupta 15 hasta; DEB TAKE grubunda 23 hasta bulunmaktadır. DEB TAKE grubunda 6 hasta sansürlenmiştir.

Bu hastaların ortalama ve medyan sağ kalımları ile %95 güven aralığında sağ kalım alt ve üst değerleri Tablo 39’da sunulmuştur. Her iki TAKE grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,101$).

Tablo 39. TAKE gruplarına göre hastaların ortalama ve medyan sağ kalımları

TAKE Grubu	Ortalama				Medyan				p değeri
	Beklene n	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound	
Konvan siyonel	13,618	3,794	6,181	21,054	8,333	3,778	0,927	15,739	0,101
DEB	22,103	2,594	17,019	27,187	18,267	4,387	9,668	26,866	
Toplam	19,082	2,393	14,392	23,771	14,200	2,860	8,595	19,805	

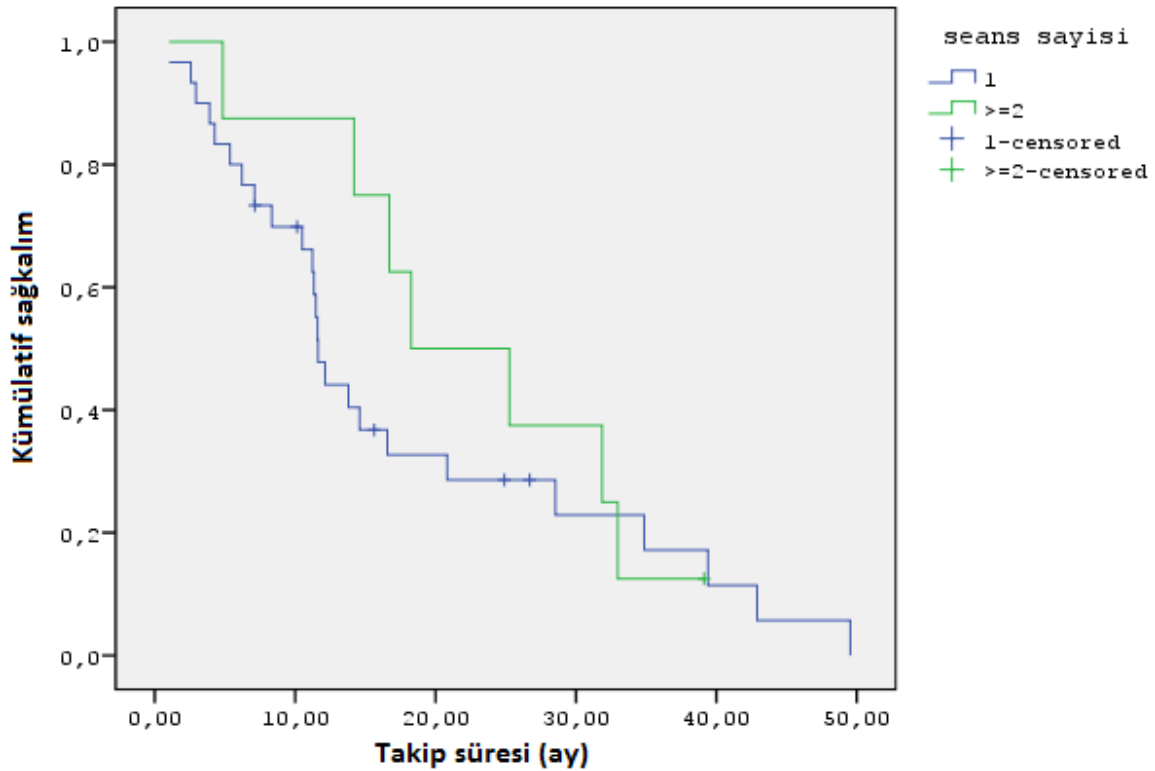
Konvansiyonel ve DEB TAKE grubunda sağ kalım karşılaştırılması *log-rank* testi ile yapıldığında $p=0,101$ çıkarken Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi ile yapıldığında $p=0,004$ çıkmaktadır.

Bir kez TAKE seansı uygulanan hastalar ile iki ve daha fazla sayıda TAKE seansı uygulanmış olan hastalarda takip süreleri karşılaştırıldığında, sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,269$). Bulgular Tablo 40’da sunulmuştur.

Tablo 40. Seans sayısı ile sağ kalım süreleri

Seans Sayısı	Ortalama				Medyan				p değeri
	Beklenen	Std. Hata	95% Güven aralığı		Beklenen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound	
1	17,216	2,922	11,488	22,944	11,600	,245	11,120	12,080	0,269
≥2	23,427	3,298	16,963	29,892	20,833	4,919	11,192	30,475	
Toplam	19,082	2,393	14,392	23,771	14,200	2,860	8,595	19,805	

Seans sayısı ile sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması Grafik 4’de sunulmuştur. Toplam 28 hastaya (4’ü sansürlü) bir seans TAKE uygulanmış; 10 hastaya (2’si sansürlü) ≥ 2 seans TAKE uygulanmıştır. *Logrank* testinde $p=0,269$ çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Grafik 4. TAKE seans sayısına göre hasta sağ kalım fonksiyonu.

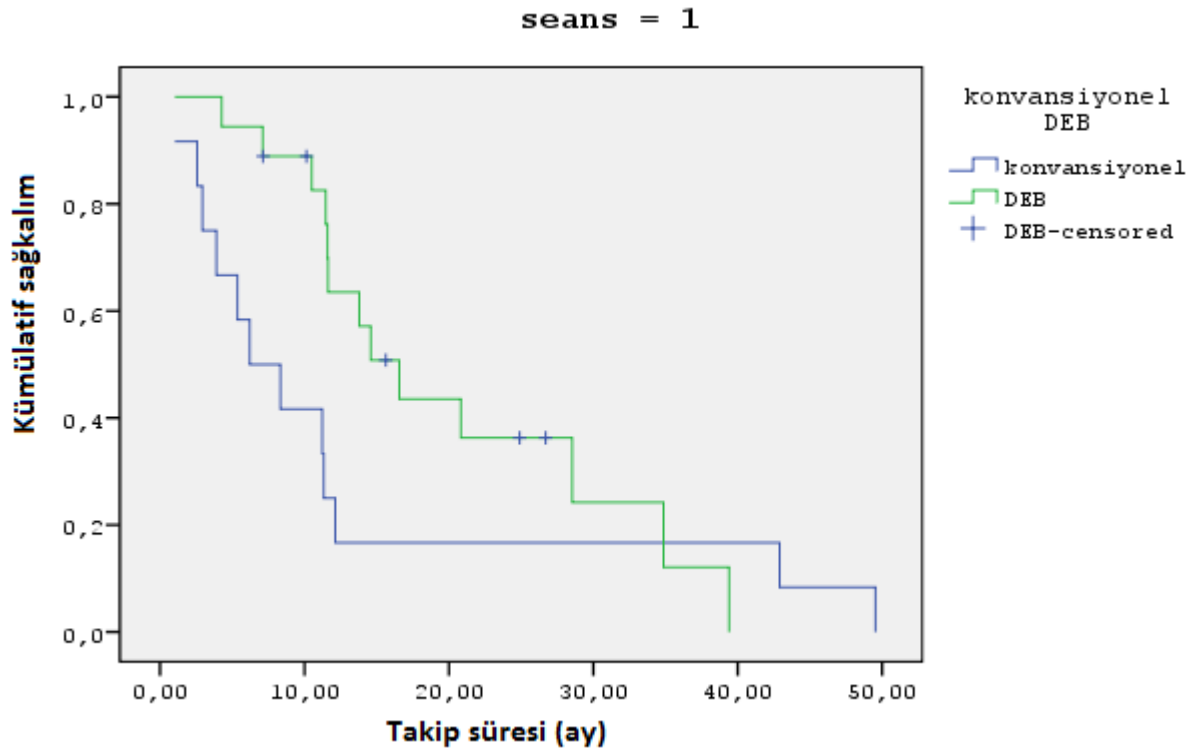
Konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında yalnızca bir kez TAKE seansı uygulanmış olan hastaların sağ kalımlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,285$). Tablo 41’de

ortalama ve medyan sağ kalım süreleri gösterilmiştir. Grafik 5’de sağ kalım fonksiyonları gösterilmiştir.

Tablo 41. Bir kez TAKE seansı uygulanmış hastalarda ortalama ve medyan sağ kalım

TAKE Grubu	Ortalama				Medyan				p değeri
	Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>	
Konv.	13,397	4,244	5,080	21,715	8,333	3,515	1,444	15,223	0,285
DEB	19,932	3,539	12,994	26,869	13,800	3,946	6,066	21,534	
Toplam	17,216	2,922	11,488	22,944	11,600	,245	11,120	12,080	

Sağ kalım süreleri *log rank* testi ile karşılaştırıldığında $p=0,285$; Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi ile karşılaştırıldığında $p=0,035$ çıkmıştır.



Grafik 5. Sadece bir kez TAKE uygulanmış hastalarda sağ kalım fonksiyonu. (Konvansiyonel grup 12 hasta; DEB 18 [5 sansür] hasta). Logrank testi $p=0,285$

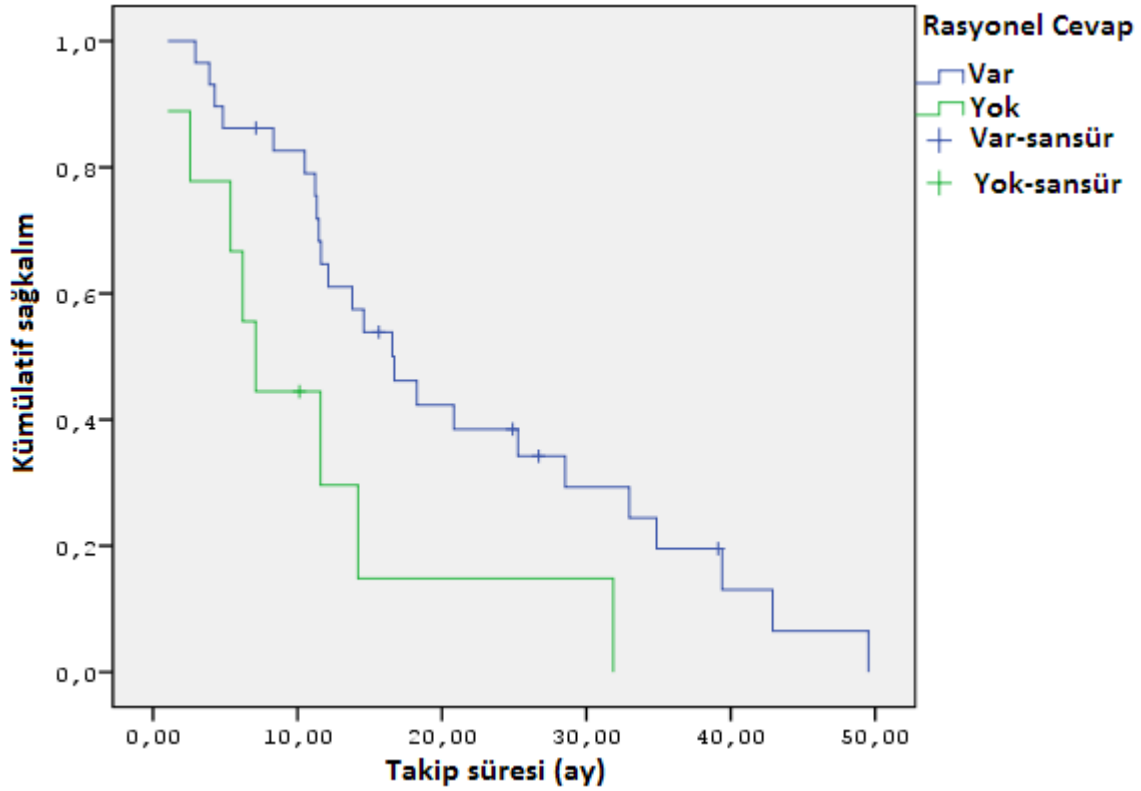
Çalışma grubu siroz varlığı ve yokluğuna göre ikiye ayrılıp sağ kalım ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,182$). Konvansiyonel TAKE işlemi yapılmış grupta ($p=0,314$) ve DEB TAKE grubunda ($p=0,474$) siroz varlığı ile sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.6.2. Tedaviye Cevap Oranları ile Sağ kalımın Karşılaştırılması

Hasta gruplarında tedaviye cevap oranları istatistiksel analizlerin yapılabilmesi amacıyla kür ve kısmi cevap “rasyonel cevap” olarak; stabil hastalık ve progresif hastalık olması ise “rasyonel cevapsızlık” olarak gruplandırılmıştır. Bu durumda “rasyonel cevap” ve “rasyonel cevapsızlık” olması ile sağ kalım sürelerinin ortalama değerleri ve medyan değerleri Tablo 42’de gösterilmiştir. Grafik 6’da sağ kalım fonksiyonları çizilmiştir. Tümörü rasyonel cevap veren grupta sağ kalım süresi rasyonel cevapsız gruba göre anlamlı olarak uzundur ($p=0,017$).

Tablo 42. Rasyonel cevaba göre sağ kalım süreleri

Tümör Cevabı	Ortalama				Medyan				p değeri
	Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound	
Ras. Cevap	21,487	2,783	16,033	26,942	16,700	2,807	11,199	22,201	0,017
Ras. Cevapsız	11,017	3,648	3,867	18,167	7,100	1,342	4,470	9,730	
Toplam	19,082	2,393	14,392	23,771	14,200	2,860	8,595	19,805	



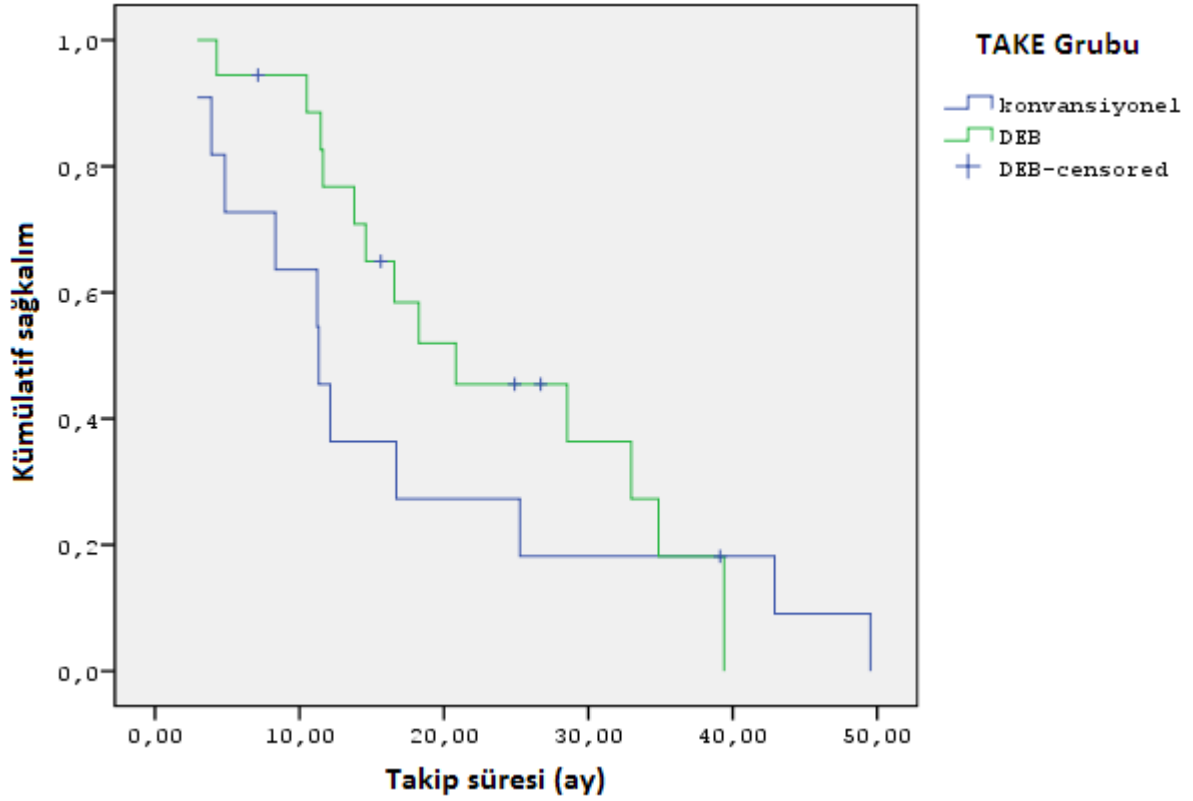
Grafik 6. Tümör cevabına göre hastaların sağ kalım fonksiyonu. Rasyonel cevap n=29 (5 sansürlü) ve cevap görülmeyen n=9 (biri sansürlü) ($p=0,017$).

Sadece rasyonel cevap vermiş olan hastalar içerisinde DEB ve konvansiyonel yöntem görmüş olan hastaların sağ kalımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,370$). Bulgular Tablo 43’de ve Grafik 7.’de özetlenmiştir.

Tablo 43. Tümörü rasyonel cevap veren hastaların TAKE grubuna göre sağ kalımları

TAKE Grubu	Ortalama				Medyan				p değeri
	Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>	
Konv.	17,191	4,747	7,886	26,495	11,333	2,092	7,233	15,433	0,370
DEB	23,434	2,968	17,617	29,252	20,833	6,726	7,650	34,017	
Toplam	21,487	2,783	16,033	26,942	16,700	2,807	11,199	22,201	

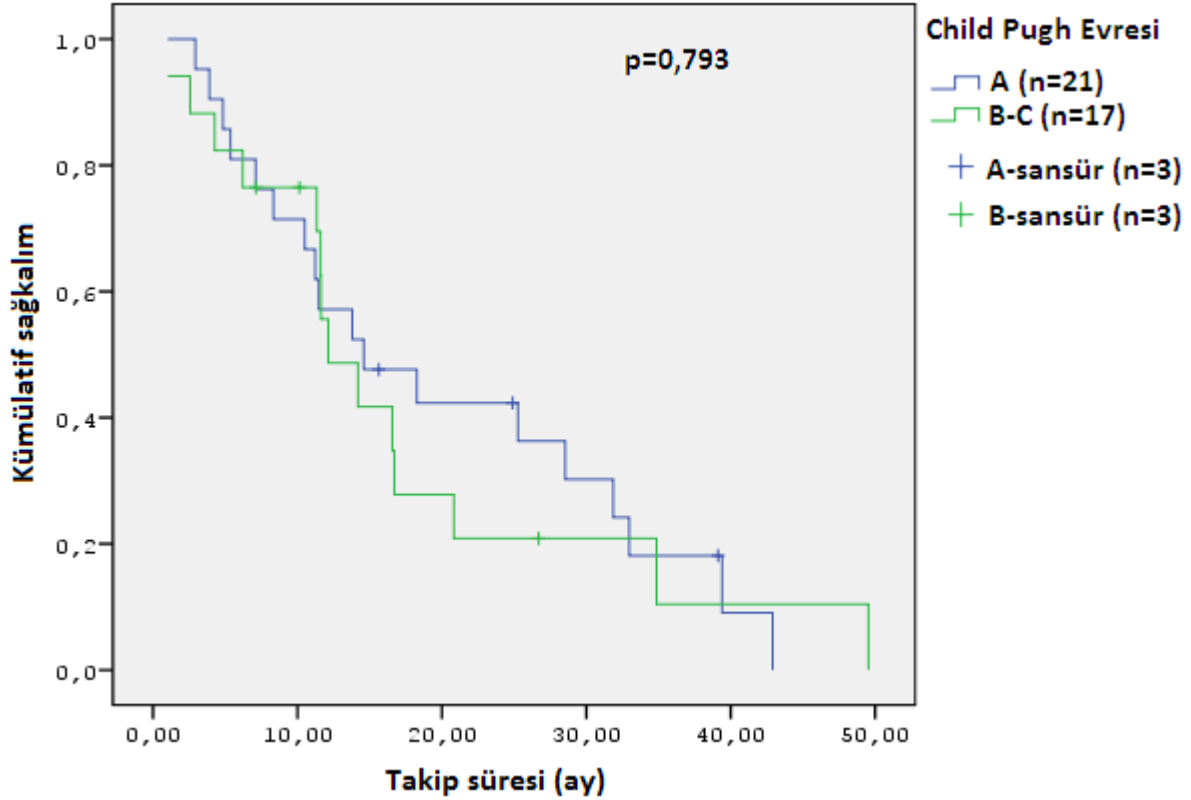
Sağ kalım süreleri *log rank* testi ile karşılaştırıldığında $p=0,370$; Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi ile karşılaştırıldığında $p=0,062$ çıkmıştır.



Grafik 7. Rasyonel cevap veren grupta hasta sağ kalımları. (konvansiyonel TAKE 11 hasta; DEB TAKE 18 [5 sansür] hasta).

5.6.3. Child Pugh Evresine Göre Sağ Kalım Oranları

Child Pugh evresine göre hasta sağ kalımları açısından istatistiksel analiz yapılabilmesi amacıyla konvansiyonel TAKE grubunda yer alan üç Child Pugh C hasta Child Pugh B grubuna dahil edilmiştir. Buna göre Child Pugh A grubunda 21 hasta (üçü sansürlü); B ve C grubunda ise 17 hasta (üçü sansürlü) bulunmaktadır. Her iki grup arasında anlamlı sağ kalım farklılığı saptanmamıştır ($p=0,793$). Bulgular Grafik 8’de sunulmuştur.



Grafik 8. Child evresine göre sağ kalım fonksiyonları.

Hasta sayıları TAKE grupları ile Child evreleri alt gruplarında karşılaştırma yapacak kadar çok olmadığı için alt gruplara Kaplan Meier sağ kalım araştırması yapılamamıştır.

5.6.4. Okuda Evresine Göre Sağkalım Oranları

Okuda evrelemesine göre hastaların hayatta olma ve ölüm dağılımı Tablo 44.'de sunulmuştur. İstatiksel olarak anlamlı olarak yaşayanların çoğunluğunun Okuda I evresinde olduğu görülmektedir ($p=0,024$).

Tablo 44. Okuda evre I ve II-III gruplarında hastaların hayatta kalma oranları.

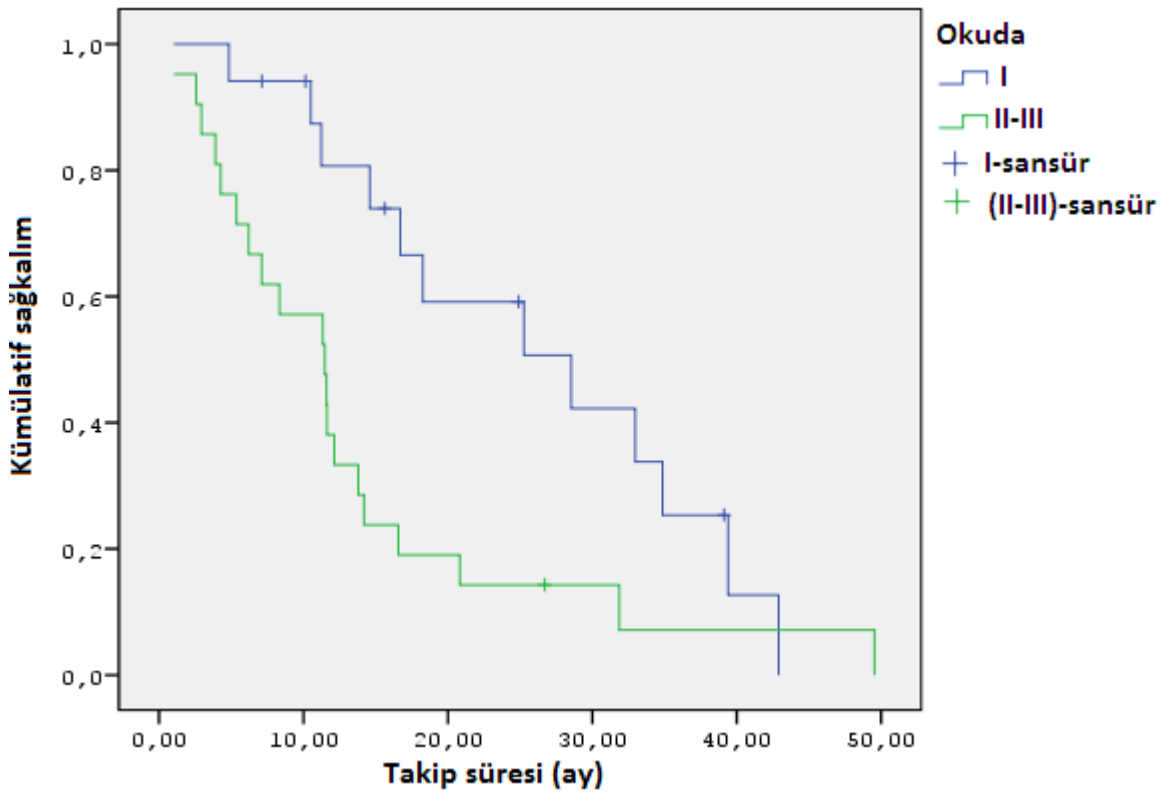
	Durum		Toplam	p değeri
	Ölü	Yaşıyor		
Okuda I	23 (%46,9)	12(%80)	35(%54,7)	0,024
Okuda II, III	26(%53,1)	3(%20)	29(%45,3)	
Toplam	49(%100)	15(%100)	64(%100)	

Okuda evre I olan hastaların sağ kalımları Okuda evre II-III olan hastalardan daha fazladır ($p=0,015$). Tablo 45'de ve Grafik 9'da bu durum özetlenmiştir.

Tablo 45. Okuda evresine göre sağ kalım ortalama ve medyan değerleri.

Okuda	Ortalama				Medyan				p değeri
	Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound	
I	26,026	3,354	19,452	32,599	28,533	8,329	12,209	44,858	0,015
II-III	13,684	2,850	8,098	19,270	11,467	2,492	6,582	16,351	
Toplam	19,082	2,393	14,392	23,771	14,200	2,860	8,595	19,805	

Sağ kalım süreleri *log rank* testi ile karşılaştırıldığında $p=0,015$; Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi ile karşılaştırıldığında $p=0,003$ çıkmıştır.



Grafik 9. Hastaların Okuda evresine göre sağ kalım fonksiyonları. (Okuda evre I n=17 [5 sansür]; evre II-III n=21 [1 sansür] hasta).

Konvansiyonel TAKE grubunda Okuda I olan 5 hasta; II olan 9 hasta; III olan 1 hasta bulunmaktadır. Konvansiyonel TAKE grubu kendi içerisinde ve DEB TAKE grubu ile karşılaştırma yapılacak kadar çok hasta sayısı bulunmamaktadır.

DEB TAKE grubunda Okuda I olan 12 hasta (5 sansür); Okuda II olan 11 hasta (1 sansür) bulunmaktadır. DEB TAKE grubu kendi içerisinde ve konvansiyonel TAKE grubu ile karşılaştırma yapılacak kadar çok hasta sayısı bulunmamaktadır.

5.6.5. BCLC Evresine Göre Hasta Sağ Kalım Süreleri

BCLC evrelemesine göre hastaların hayatta olma ve ölüm dağılımı Tablo 46’da sunulmuştur. Evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 46. BCLC evrelerine göre ortalama ve medyan sağ kalım

BCLC (Hasta sayısı- sansür)	Ortalama(a)				Medyan				p değeri
	Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound	
A (9-2)	27,175	5,886	15,639	38,711	28,533	12,808	3,429	53,638	<0,001
B (21-4)	20,298	2,883	14,647	25,949	16,700	2,135	12,515	20,885	
C (8)	6,767	1,717	3,401	10,132	4,267	1,037	2,234	6,299	
Overall	19,082	2,393	14,392	23,771	14,200	2,860	8,595	19,805	

Konvansiyonel TAKE grubunda BCLC A; B ve C evresinde sırasıyla 3, 7 ve 5 hasta (toplam 15) bulunmaktadır. DEB TAKE grubunda BCLC A, B ve C gruplarında sırasıyla 6 (2 sansür), 14 (4 sansür) ve 3 hasta bulunmaktadır. Alt gruplarda yeterli sayıda hasta bulunmadığı için konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında BCLC evresine göre sağ kalım karşılaştırması yapılamamıştır.

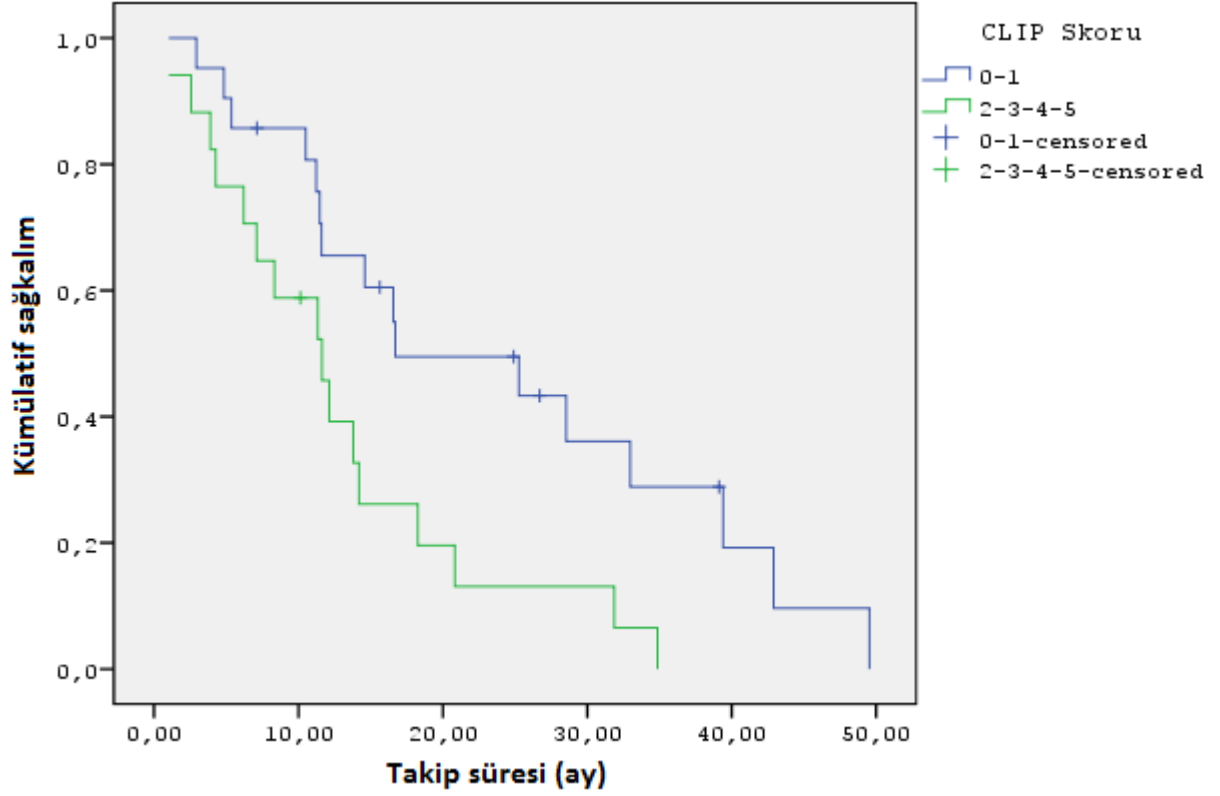
5.6.6. CLIP Evresine Göre Hasta Sağ Kalım Süreleri

CLIP skorlamasına göre konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarında yeterli sayıda hasta olmadığı için CLIP 0 ve 1 skoru tek grup; CLIP 2, 3, 4 ve 5 skoru ise diğer bir grup olarak birleştirilmiştir. CLIP 0 ve 1 skor grubunun sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p=0,012$). Sağ kalım süreleri ortalama ve medyan değerleri Tablo 47’de; CLIP skor gruplarının sağ kalım fonksiyonları Grafik 10’da özetlenmiştir.

Tablo 47. CLIP skor gruplarına göre hasta sağ kalımları

CLIP Skoru	Ortalama				Medyan				p değeri
	Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Bekle- nen	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>	
0-1	24,143	3,598	17,091	31,195	16,700	8,455	,129	33,271	0,012
2-3-4-5	13,006	2,450	8,205	17,808	11,633	2,394	6,940	16,326	
Toplam	19,082	2,393	14,392	23,771	14,200	2,860	8,595	19,805	

Sağ kalım süreleri *log rank* testi ile karşılaştırıldığında $p=0,012$; Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi ile karşılaştırıldığında $p=0,030$ çıkmıştır.



Grafik 10. CLIP skor gruplarına göre sağ kalım fonksiyonu (CLIP 0-1 skorlarında 21 [5 sansür]; 2-3-4-5 skor grubunda 17 [1 sansür] hasta vardır).

CLIP skor gruplarına göre TAKE grupları alt gruplara bölündüğünde; CLIP 0-1 skor grubunda konvansiyonel grupta 8; DEB TAKE grubunda 13 (5 sansür); CLIP 2-3-4-5 grubunda konvansiyonel grupta 7; DEB TAKE grubunda 10 (1 sansür) bulunmaktadır. Alt gruplar arasında karşılaştırma yapmaya yeterli sayıda hasta yoktur.

6. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu karaciğer kanseri için en önemli risk faktörüdür (27). Massimo Colombo ve arkadaşları; 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, sirotik hastalarda KHK insidansının 5 yılda ortalama %25 artış gösterdiğini bulmuşlardır (24). Kendo Kiyosawa ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları Japonya’da yapılmış olan bir çalışmaya göre 1975 yılından sonra KHK insidansında keskin bir yükseliş izlenmektedir (26). Bu yükseliş temelde HBV ve HCV enfeksiyonundaki artışa bağlanmıştır.

KHK hastalarında son on yıllardaki artış eğilimine rağmen vakaların ancak %30’undan az bir kısmı küratif evrede tanı alabilmektedir (8, 28). KHK hastalarında çoğunlukla tedavi şansları kısıtlı olup hayat beklentileri oldukça kısadır (158). Hastaların yarıya yakını *intermediate* evrede tanı almakta ve 3 yıllık sağ kalımları %10 ile %50 arasında değişmektedir (123). Bu hasta grubuna uygulanabilecek sağ kalımı artırdığı gösterilen tek tedavi yöntemi TAKE’dir (15, 27, 28). Ancak uygulanan TAKE yöntemlerinde çok büyük bir çeşitlilik mevcut olup yöntemlerin birbirine üstünlüğü kesin olarak kanıtlanamamıştır (16, 225). Konvansiyonel yöntemde kemoterapötik ajan (bu çalışmada doksorubisin) lipiodol ile emülsifiye edilerek tümör içerisinde neoplastik hücrelerin kemoterapiye ekspozur olma süresini uzatmak amacıyla verilir (28, 193). Ancak bazı çalışmalarda lipiodol kullanılmasının bir avantajı olduğu bulunamamıştır (213). Ayrıca transarteriyel embolizasyon ile TAKE aynı derecede etkili görülmektedir.

İlaç salınımlı partikül (DC Beads) bir tür PVA monomeri olup sulfonate ile modifiye edilmesi ile oluşturulmaktadır (12). Uygun ortam içerisinde doksorubisin ile muamele edildiğinde küreler ilacı absorbe etmektedirler. DEB arter içerisinde ulaştırılmasından sonra lipiodole göre daha yüksek miktarlarda ve daha uzun sürelerde lokal doksorubisin konsantrasyonu sağlamaktadır (257).

Bu çalışmamızın ana hedefi konvansiyonel TAKE ve DEB TAKE yöntemleri kullanılarak tedavi edilmiş KHK hastalarında sonuçları karşılaştırmaktır. Her iki yöntemde karşılaştırdığımız parametreler tümörün tedaviye cevabı; işlem sonrası oluşan komplikasyonlar ve hasta gruplarındaki ortalama sağ kalım süreleridir.

Çalışmamızda iki farklı TAKE uygulamasında elde edilen olumlu ya da olumsuz sonuçlarda hangi parametrelerin etkili olduğu irdelenmiştir. Konvansiyonel ve DEB TAKE gruplarındaki hastalar; yaşları, kadın-erkek oranları, KHK etiyolojisi, siroz bulunması, tümör

büyüklüğü ve yükü, uygulanan TAKE seans sayısı, batında asit varlığı ve ansefalit varlığı; venöz yapılarda trombüs oranları; işlem öncesi ve sonrası plazma AFP değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Tümör yükü, nodül sayısı, Child Pugh evreleri, BCLC evreleri ve CLIP skorları açısından TAKE grupları arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.

F. Xavier Bosch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre 2000 yılından beri KHK en sık öldüren kanserler arasında erkeklerde beşinci, kadınlarda sekizinci sıradadır. Erkeklerde iki-dört kat daha sık görülme eğilimindedir (21). Bizim çalışmamızda da her iki TAKE grubunda olguların yaklaşık %80'i erkek olup literatür ile uyumludur.

TAKE işlemi özellikle dekompanse sirotik hastalıkta karaciğer rezervini daha da azaltarak ölüm riskini artırmaktadır (27). Bizim araştırmamızda toplam 13 hastaya (altısı konvansiyonel TAKE grubunda; yedisi DEB TAKE grubunda) karaciğer nakli yapılmış olup çalışma sonlandırıldığında bunların yedisi yaşamaktaydı. TAKE sonrası rasyonel cevap gösteren KHK odakları olan; daha sonra karaciğer nakli yapılmış olan hastalarımızda sağ kalım ortalama 67,5 ay (%95 CI: 39,01-95,9) TAKE sonrası stabil lezyonu olan üç hastada sağ kalım ortalama 21,5 ay (%95 CI: 9,9-33,1) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın amacından sapmamak için karaciğer nakli; cerrahi rezeksiyon; perkütan ablasyon tedavileri uygulanmış olan vakalar sağ kalım hesaplamalarından dışlanmıştır. Hasta evreleri göz önüne alındığında bu küratif tedaviler daha erken aşamalarda tanı almış olan hastalara uygulanabilmektedir. Cerrahi rezeksiyon ve karaciğer nakli listesinde beklemek zorunda olan hastalara TAKE işlemi *bridge* olarak uygulanabilmektedir. Ancak bu konuda literatürde hasta sağ kalımına dair tatmin edici bir çalışma bulunmamaktadır (225).

KHK lezyonu büyüdükçe tümörün neo-anjiogenez aktivitesi ile beslenme portal venden hepatik artere kaymaktadır. Bu durumda tümörü besleyen arterin kemoembolizasyonunu anlamlı bir uygulama olmakta ve TAKE yönteminin dayanağını oluşturmaktadır (192). Ancak tedavi sonrası süreçte rezidü tümör odakları revaskülarize olarak büyüyebilir. Bu durum tedavinin tekrarlanmasını gerektirir. TAKE işleminin tekrarlanması için düzenli bir takvim izlenmesi ile ihtiyaç olması durumunda tekrarlanması yöntemlerini birbiriyle karşılaştıran prospektif bir çalışma mevcut değildir (28). Bizim uygulamamızda TAKE sonrası birinci ay kontrolde tümör cevabı ve hastanın durumu değerlendirilerek tekrar kararı verilmektedir. Toplamda %71,9 hastada tek seans TAKE yeterli olmuştur. Konvansiyonel TAKE grubunda ve DEB TAKE grubunda seans tekrar sayıları arasında farklılık saptanamamıştır.

TAKE işlemi sırasında verilen kemoterapotik ajanın türü ve verilen miktarın işlemin etkinliğine olan etkisi araştırma konularından birdir. Çalışmamızda konvansiyonel gruba verilen doksorubisin miktarı ortalama 58,6 mg; DEB grubunda ise 82,4 mg kadar olup DEB TAKE grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir. Değişik çalışmalarda DEB TAKE sonrası doksorubisin konvansiyonel yöntemle göre 30 kata kadar varan oranlarda yüksek dozda tümör dokusu içinde kaldığı bildirilmiştir (12, 13, 257).

Çalışmamızda olduğu gibi konvansiyonel TAKE ile DEB TAKE yöntemlerini karşılaştıran az sayıda yayın bulunmaktadır. Johannes Lammer ve arkadaşlarının yürüttüğü PRECISION V çalışmasında konvansiyonel TAKE ile DEB TAKE yöntemleri prospektif olarak karşılaştırılmıştır (15). Buna göre tedavi sonrası altıncı ayda konvansiyonel grubun %43,5'inde; DEB grubunun %51,6'sında rasyonel cevap izlenmiş olup gruplar arasındaki cevap oranları açısından fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamız retrospektif olmasından dolayı tedaviye cevap oranları her seans sonrası ve ilk seans sonrası olmak üzere her iki grupta karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel TAKE grubunda 30 (%73,2) işlemde; DEB TAKE grubunda 36 (%70,6) işlemden sonra rasyonel cevap izlenmiş olup TAKE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedaviye rasyonel cevap oranları PRECISION V çalışmasından yüksek görünmesinin bir sebebi onların kullandığı EASL kriterleri ile bizim kullandığımız mRECIST kriterleri arasındaki farklılıklar olabilir. EASL kriterleri lezyonun en büyük iki çapının çarpımını işlem sonrası değerini işlemden önceki değerine bölerek değerlendirirken mRECIST kriterlerinde yalnızca en büyük çap esas alınmaktadır (182). Ayrıca onlar farklı sayıda TAKE seansı işlemi uygulansa bile altıncı aydaki durumu değerlendirip karşılaştırma yapmışlardır. Biz ise her işlem sonrası birinci aydaki kontrol görüntülemeyi esas aldık. Bundan dolayı ilk ayda cevap oranları yüksek olsa da altıncı ayda hastalığı progrese olan hastalarımız bulunduğundan tedaviye cevap oranlarımız daha yüksek çıkmıştır. Yalnızca ilk seans sonrası cevap kriterlerini karşılaştırdığımızda TAKE grupları arasında ilk seans sonrası tümör cevabı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Varela ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAKE sonrası cevap oranı %75 olarak bulunmuştur(13). Jordi Bruix ve arkadaşlarının bir çalışmasında tümörde anatomik küçülme yerine kontrast tutma oranları göz önüne alındığında objektif cevap oranları %16'dan %60'a çıkmaktadır (27).

Gao S ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analize göre konvansiyonel TAKE ile DEB TAKE yöntemlerini karşılaştıran yedi çalışmanın (beşi prospektif randomize çalışma ve ikisi

retrospektif komparatif rapor olmak üzere 693 hasta) sonucuna göre DEB-TAKE ile konvansiyonel TAKE arasında tümör cevabı arasında belirgin farklılık yoktur (hastalık kontrolü için OR 1.37, %95 CI 0.95-1.98) (248). Bu durumun bizim hasta grubumuz için de geçerli olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda Okuda evre I olan seanslarda; Okuda evre II-III olan seanslara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı miktarda rasyonel cevap verdiği görülmüştür ($p=0,020$). Ayrıca Okuda evre II ve III olan hasta grubunda DEB TAKE ve konvansiyonel TAKE grupları arasında cevap oranları açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p=0,428$) Okuda I olan hasta grubunda DEB grubunun daha fazla miktarda rasyonel cevap verdiği izlenmiştir ($p=0,018$). Sadece DEB TAKE uygulanan hastalarda; Okuda I evresinde ve Okuda II evresinde verilen doksorubisin miktarı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum verilen doksorubisin miktarı ile tümör cevabı arasında bir bağlantı olmadığını göstermektedir. Johannes Lammer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (15) DEB TAKE ile daha yüksek dozda ve daha fazla sayıda işlemin tekrarlanmasının tümör cevabını artırdığı söylenece de bizim çalışmamızda Okuda evresine göre verilen dozda farklılık olmamasına rağmen Okuda evre I olan hastalarda daha yüksek miktarda rasyonel cevap izlenmiştir. Ayrıca, Okuda evre I olan hastalarda DEB TAKE işlemi ile konvansiyonel TAKE işleminde görüldüğünden daha fazla rasyonel cevap izlenmektedir. Bu durum tümör büyüklüğü daha az olan ve karaciğer fonksiyonları daha iyi olan hasta grubunda DEB TAKE ile daha yüksek miktarda rasyonel cevap alınabildiğini göstermektedir. Okuda evre I olan hastalar içerisinde DEB TAKE işlem tekrar sayısı ile konvansiyonel TAKE işlem tekrar sayısı benzerdir. Bu durum DEB TAKE işleminin Okuda evre I olan hastalarda daha iyi sonuç vermesinin seans sayısına da bağlı olmadığı işlemin kendisine bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

TAKE işlem türüne göre komplikasyonlarda bir farklılık olup olmayacağı çalışmamızda yanıtı aranan sorulardan biri olmuştur. Hasta grubumuzda her iki TAKE grubu arasında komplikasyon şiddeti açısından anlamlı fark saptanmadığı gibi yalnızca ilk TAKE işleminden sonra oluşan komplikasyonların şiddetinde de farklılık saptanmamıştır. Bu durum DEB TAKE’de daha yüksek miktarda doksroubisin kullanılmasına rağmen hastalar tarafından iyi tolere edilebildiğini göstermektedir.

Her iki TAKE grubunda işlem sonrası karaciğer enzimlerinde; bilirübin ve kreatinin değerlerinde artma eğilimi olsa da konvansiyonel grupta AST başlangıç ortalamasının 1,6

katına çıkmakta; ALT ise 1,5 katına çıkmaktadır. Oysa DEB TAKE grubunda AST artışı 2,3 kat; ALT artışı 1,75 kat olup istatistiksel olarak artış anlamlıdır. Karaciğer enzimlerindeki artış DEB TAKE grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Katerina Malagari ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları araştırmada (14) AST ve ALT değerleri DEB TAKE sonrasında 1-3 gün içerisinde yükselmekte ve 1 ay sonra embolizasyon işlemi öncesindeki seviyelerine dönmektedir. PRECISION V çalışması sonuçlarına göre DEB TAKE grubunda AST artışı %41; ALT artışı ise %50 konvansiyonel gruptan daha düşüktür (15). PRECISION V çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi DEB grubunda AST 2,5 kat; ALT 2 kat artmış olup artış miktarları benzerdir. Ancak PRECISION V çalışmasında konvansiyonel grupta artış AST ve ALT için yaklaşık 4 kat olarak hesaplanmış olup bizim grubumuza göre belirgin olarak yüksektir (15). Maria Varela ve arkadaşlarının çalışmasında (13) belirtildiği gibi DEB TAKE uygulanan hastalarda işlem sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde maksimum yükselme ilk 48 saatte gerçekleşmektedir. Bizim çalışmamız retrospektif olmasından dolayı enzim ölçümleri benzer saatlerde yapılamamıştır. Bu sebeple konvansiyonel TAKE grubundaki yükselme miktarının düşük bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Castells ve arkadaşlarının bir çalışmasına göre (194); KHK'nin akut iskemisi sonucu postembolizasyon sendromu gelişir ve hastaların %50'den fazlasında görülmektedir. Bizim çalışmamızda toplamda hastaların %37'sinde PES izlenmiştir. Bu değer PRECISION V çalışması ile benzerlik göstermektedir (15).

Renumaty Dhanasekaran ve arkadaşlarının araştırmasına göre (16) DEB ve konvansiyonel yöntemde komplikasyon oranları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Bu durum bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Konvansiyonel grupta karaciğer absesi DEB grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum Johannes Lammer ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir (15). Renumaty Dhanasekaran ve arkadaşlarının çalışmasında TAKE sonrası karaciğer yetmezliği gösteren hastaların Child Pugh evre C olan hastalar olduğu tespit edilmiş. Ancak bizim çalışmamızda Child Pugh evresi ile işlem sonrası gelişen komplikasyonun şiddeti arasında bağlantı saptanmamıştır. Literatürde karaciğer yetmezliği ortalama %7,5 olarak belirtilse de hasta topluluğundaki heterojeniteye bağlı olarak %0 ile %49 arasında geniş bir dağılım göstermektedir (213). İşlem sonrası asit miktarında artışı karaciğer yetmezli olarak tanımladığımızda bizim oranlarımız da bu çalışma ile benzerlik

göstermektedir (%18,5). Ancak literatürde karaciğer yetmezliği tanımı çok fazla farklılıklar göstermektedir (213).

Çalışma grubumuzda konvansiyonel TAKE grubunda işlem öncesi ALT ve AST değerleri DEB grubundan daha yüksektir. Fakat DEB grubunda işlem sonrası enzim yükselmesi konvansiyonel gruptan daha yüksek bulunmuştur. Literatürde TAKE sonrası karaciğer dekompanseyonu insidansı tedavi öncesi karaciğer fonksiyonları ile yakından bağlantılı olduğu belirtilmektedir (229). Bizim çalışmamızda her iki TAKE grubu arasında enzim seviyelerindeki ufak farklılık dışında genel sağ kalım parametreleri açısından benzerlik sağlanmıştır.

Çalışmamızda gelişen komplikasyonlara bağlı ölüm gelişmemiş olup iki tedavinin seçilmiş hastalara başarı ile uygulanabildiğini göstermektedir.

PRECISION V çalışması (15) ile benzer olarak DEB TAKE grubunda tedaviye bağlı ciddi yan etkiler konvansiyonel TAKE grubundan daha düşük bulunmuştur.

Literatürde tedaviye bağlı gastrointestinal yan etkilerin DEB TAKE grubundaki hastalarda daha sıklıkla olduğu (%61'e karşılık %45) belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da kolesistit vakaları DEB TAKE grubunda daha sıklıkla gelişmiştir (%21'e karşılık %5).

TAKE tedavisinin başarısının nasıl değerlendirilmesi gerektiği bu alanda çalışanlar arasında yanıtı aranan bir başka sorudur. Farklı parametreler arasında sağ kalım süresi en çok benimsenen değer olmuştur. Hastaliksız sağ kalım süresinin tercih edildiği çalışmalar bulunmaktadır. Ancak hastaliksız sağ kalım süresinin, ölüm ve tümör nüksü olmak üzere iki farklı durumu içerdiği bu nedenle primer tedaviler arasında karşılaştırma yapmak için sağ kalım parametresinin kullanılması gerektiği öne sürülmüştür(140). Biz de her iki TAKE grubunu karşılaştırırken sağ kalım sürelerini esas aldık. Sadece TAKE yöntemlerini karşılaştırmak maksadıyla başka tedavi alan hastaları hesaplamalarda dışladık.

Josep Llovet ve arkadaşlarının yayınladıkları bir makaleye göre TAKE ile sağ kalım semptomatik tedavi verilen kontrol grubuna göre belirgin olarak artmakta olup TAKE sonrası sağ kalım olasılıkları ilk yıl %82; ikinci yıl %63 olarak hesaplanmıştır(8). Bizim çalışmamızda ise ilk yıl %73; ikinci yıl %45 olarak hesaplanmış olup sonuçlar benzerlik göstermektedir. Josep Llovet ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %63'ü son veri toplama tarihinde eks olmuş iken bizim çalışmamızda %84'ü eks olmuş idi. . Çalışmamızda

önceden küratif tedavi görmüş bütün hastalar sağ kalım hesaplamalarından dışlanmış olmasına karşın Josep Llovet ve arkadaşlarının çalışmasında ablasyon ve rezeksiyon sonrası nüks olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu durum hasta grubumuzdaki değerlerin bir miktar farklı çıkmasının nedeni olabilir.

Sağ kalım hesaplamalarını yaptığımız 38 hastanın TAKE gruplarına göre dağılımında tanı yaşı, cinsiyet, Child Pugh evresi, Okuda evresi, BCLC evresi ve CLIP skoru arasında anlamlı farklılık yoktur.

Çalışmamızda eksitus olan hastalarda; Okuda I ve II-III evrelerine göre tanı konma yaşı göz önüne alınırsa; Okuda III evresinin daha genç yaşta tanı aldığı ve takip süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. F. Xavier Bosch ve arkadaşlarının yayınladıkları bir makalede KHK tanı yaşının küçüldükçe sağ kalım sürelerinin kısalacağını belirtmişlerdir (21).

Josep M. Llovet ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir meta analizde TAKE yönteminin iyi seçilmiş hasta grubunda sağ kalımı artırdığı belirtilmiştir (7). Josep M. Llovet ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında da (8) TAKE grubunda ortalama sağ kalım süresi 21,2 ay (17,3-25,1) olarak hesaplanmıştır. Renumaty Dhanasekaran ve arkadaşlarının çalışmasında medyan sağ kalım süreleri DEB TAKE grubunda 20 ay (11,7-29); konvansiyonel TAKE grubunda ise 9,5 ay (0,1-18,7) olarak hesaplanmıştır(16). Hasta grubumuzda ise toplamda ortalama sağ kalım süresi 19,1 ay (14,4-23,8); konvansiyonel grupta 13,6 ay (6,2-21); DEB TAKE grubunda ise 22,1 (17,1-27,2) olarak hesaplanmıştır. Bu değerler Renumaty Dhanasekaran ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki değerlere benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu iki çalışmada da en kısa sağ kalım sürelerinin konvansiyonel TAKE grubunda olması dikkati çekmiştir.

Hasta grubumuzda tümü DEB TAKE grubunda olan altı hasta araştırma bittiğinde halen yaşamaktaydı. Hasta grubunda ilk aylarda DEB TAKE grubu lehine olan hasta sağ kalım grafiği takip süresi uzadıkça eşitlenmektedir. Nitekim log-rank testi sonucu $p=0,101$ çıkarken Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi sonucu $p=0,004$ çıkmaktadır. Breslow testinde denekler ikişer ikişer birbirleriyle karşılaştırılırlar ve testin sonucunu erken dönemdeki ölümler geç dönemdeki ölümlere göre daha fazla etkiler (258). Breslow testi bize konvansiyonel grupta ölümlerin erken evrede belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Erken dönem ölümlerinde DEB TAKE grubu konvansiyonel gruba göre daha avantajlı iken geç dönemde tümör dışında karaciğer fonksiyonel kapasitesi nedeniyle ölümlerin eşitlenmiş olabileceği düşünülmüştür. Zaten literatürde tümör yükünün ve karaciğer fonksiyonlarının hasta sağ kalımında etkili olduğu önemle vurgulanmaktadır (21, 22, 26, 27, 28, 108, 122, 174, 198, 213).

Roberto S Oliveri ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlamış olduğu bir meta analizde TAKE ile kontrol grubu arasında sağ kalım farkı bulamamışlardır(259). Yazarlar bu durumu TAKE lehine veya aleyhine yorumlamamış, daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu söylemişlerdir. Josep Llovet ve arkadaşları ise 2003 yılında Hepatology dergisinde yayınladıkları bir meta analizde TAKE ile sağ kalımın arttığını bulmuşlardır (7). Görüleceği üzere unrezektabl KHK hastalarında TAKE ile sağkalımın ne oranda uzadığı belirsizliğini koruyan bir alandır.

TAKE hastalarda siroz varlığının sağ kalıma etkisi de çalışmalara konu olan önemli bir sorudur. Ronnie Tung-Ping Poon ve arkadaşlarının bu amaçla yaptığı bir çalışmada sirotik olan ve olmayan hastaların rezeksiyon sonrası uzun dönem takiplerinde farklılık olmadığını bulmuşlardır(117). Bizim çalışmamızda da siroz olmayan ve olan hastaların sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

TAKE işlemi uygulanan hastalardaki ölüm nedenlerinin sorgulandığı çalışmalar incelendiğinde benzer sonuçların elde edilmiş olduğu görülmektedir. Llovet JM ve arkadaşlarının bir çalışmasında tümör progresyonu ölümlerin yaklaşık %80'i; tümör stabil iken karaciğer yetmezliği %15'i; diğer sebepler ise %5'ini oluşturmaktadır(8). Bizim çalışmamızda ise hastaların %29'u tümör progresyonu; %53'i karaciğer yetmezliği ve %18'i diğer sebepler eks olmuşlardır. TAKE grupları arasında ölüm nedeni açısından farklılık saptanmamıştır. Biz çalışmamızda tümör progresyonu olsa bile siroz dekompanseasyonu belirgin olan durumlarda (anefalit, şiddetli asit gibi) ölüm sebebini karaciğer yetmezliği olarak kaydettik. Çalışmalar arasındaki farklılığın bundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bizde diğer sebeplerden (enfeksiyon, SVO, MI, trafik kazası gibi) ölüm oranları çok daha yüksek bulunmuştur.

DEB TAKE grubunda yaşayan 6 hastaya karşılık konvansiyonel TAKE grubundaki bütün hastalar araştırma sonu itibarıyla yaşamını yitirmiş idi. Bunun sebebi DEB TAKE işlemlerinin araştırmanın yakın tarihli ikinci yarısına ait olmasıdır.

Renumaty Dhanasekaran ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (16) Okuda I, Child Pugh A ve B; CLIP skoru < 3 olan hastaların DEB sonrası konvansiyonel gruba göre daha iyi sağ kalım oranları mevcut olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmada tümör yükü çok olan ve karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda sağ kalım açısından iki TAKE grubu arasında farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak Okuda evresi ve CLIP skoru daha küçük olan hastaların yüksek olan hastalardan belirgin olarak daha uzun sağ kalımları olduğu tespit edilmiştir. Evresi küçük olan hasta grubunda DEB TAKE işlemi yapılan hastaların sağ kalımları konvansiyonel TAKE grubuna göre daha fazla olmaya meyilli olsa da istatistiksel karşılaştırma yapabilecek sayıda hastamız mevcut değildi. Evresi büyük olan hasta grubunda sağ kalımın belirgin kısa olması tümör progresyonu ve karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın sağ kalıma ortak etkisi olduğu düşünülmüştür. Jorge A. Marrero ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da tümör yükü ve karaciğer fonksiyonlarının birlikte sağ kalımı etkilediği ortaya konmuştur (108).

Ju Hyun Shim ve arkadaşlarının bir çalışmasında (260); mRECIST kriterlerine göre rasyonel cevap hasta grubunun sağ kalımları SD ve PD olan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (260). Bizim çalışmamızda da rasyonel cevap veren grupta sağ kalım süresi SD ve PD olan hastalara göre anlamlı olarak uzun bulunmuş olup literatür bilgisi ile benzerlik göstermektedir. DEB TAKE ve konvansiyonel TAKE gruplarında rasyonel cevap oranları arasında farklılık olmadığı gibi sadece rasyonel cevap vermiş olan hastalar içerisinde DEB ve konvansiyonel yöntem görmüş olan hastaların sağ kalımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak DEB TAKE grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ kalım süreleri daha uzun olmaya eğilimlidir. Bu durumun daha geniş hasta gruplarında tekrar araştırılmasına gereksinim vardır.

Literatürde rasyonel cevap veren hastaların sağ kalımlarının daha fazla olması tümör büyüme hızında yavaşlamaya bağlanmıştır (260).

Okuda evrelerine göre konvansiyonel ve DEB grupları incelendiğinde; Okuda I ile II-III gruplarının her ikisinde de DEB TAKE uygulanmış olan hastalarda minimum takip sürelerinin konvansiyonel gruptan belirgin olarak uzun bulunmaktadır. Bu durumda kısa vadede tümör yanıtının; uzun vadede ise karaciğer fonksiyonel rezervinin KHK takip sürelerini en çok etkileyen faktörler olduğu düşünülebilir.

BCLC sisteminin sağ kalımı öngörmeye bir yararı olup olmayacağı çeşitli çalışmalarda irdelenmiş bir konudur (116, 126, 127, 128). TAKE işlemi, BCLC B olan hastalara önerilmesi

nedeniyle bizim hasta grubumuzda az sayıda BCLC A ve C gruplarında olan hasta mevcuttur. Bazı çalışmalarda BCLC dışındaki evreleme sistemleri ile yapılan tedavilerin etkili olduğu görülmektedir (129). Bu sebeple BCLC A ve C olan hastalara da bazen TAKE uygulanabilmektedir. BCLC evresi arttıkça sağ kalımda kısalma izlenmiş olsa da TAKE grupları arasında karşılaştırma yapacak kadar hasta bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki çalışmanın retrospektif olması nedeniyle tüm laboratuvar ölçümlerinin standart protokolle yapılamamış olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık; her iki TAKE grubu arasında karşılaştırma yapmaya yeterli olsa da alt gruplarda özellikle sağ kalım karşılaştırmalarında yeterli kadar hasta sayısının bulunmamasıdır.

Her iki gruba uygulanan tedavini zaman aralığından dolayı teknik ve destekleyici tedavilerdeki gelişmeler sebebiyle DEB grubunda bazı iyileşmelerin olmasına yol açmış olabilir. Her iki TAKE grubundaki hastalar randomize edilememiş olsa da grupların ana demografik ve patolojik kriterler açısından eşit olması sağlanabilmektedir. Ayrıca TAKE işlem sayıları da gruplar arasında farklılık göstermemekteydi.

Bazı hastaların tedavi öncesi ve/veya sonrası görüntüleme işlemlerine ulaşılamaması bu hastaları çalışmamızdan dışlamamıza neden olmuştur.

Sağ kalım hesaplamalarının sağlıklı yapılabilmesi için ek tedavi görmüş olan bütün hastalar dışlandı. Bu sert dışlama kriterlerimiz nedeniyle sağ kalım hesaplamalarında hasta sayımız küçülmüş oldu. Çalışmanın kısıtlarından biri de hasta grubunda *bridge* tedavi gören olguların bulunmasıdır. Bu durumdadüşük de olsa, TAKE grupları arasındaki başarı farkının değerlendirmesinde *bias* oluşturabilir. Ayrıca son veri toplama tarihinde hayatta olan hastaların tümünün DEB TAKE grubunda bulunması sonuçları bu grup lehine etkilemektedir.

7. SONUC:

Karaciğer kanserinin en çok öldüren kanserler arasında sıklığı giderek artmaktadır. Ancak hastalık teşhisinde sıklıkla geç kalınmakta ve palyatif tedaviler uygulanmak zorunda kalınmaktadır. TAKE palyatif tedaviler içerisinde sağ kalıma katkısı olan tek tedavi yöntemi olsa da sirotik karaciğerde parankim hasarına ve komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Bu durum kullanımını kısıtlamaktadır. Çalışmamız karaciğer fonksiyonları korunmuş olan Okuda I hasta grubunda ilaç salınımlı partiküllerin daha yüksek rasyonel cevap verdiğini göstermiştir. Araştırmamız sonuçlarına göre tümörde rasyonel cevap oranlarını artırmak için seçilmiş hasta gruplarında DEB TAKE yönteminin kullanılmasını önerebiliriz.

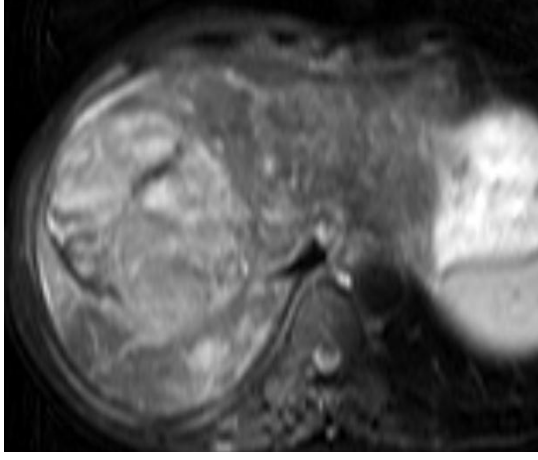
DEB TAKE yönteminde daha yüksek miktarda doksorubisin güvenle uygulanabilmektedir. Karaciğer absesi nadir görülen bir komplikasyon olmasına rağmen konvansiyonel grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sebeple özellikle genel durumu bozuk olan hastalarda DEB TAKE yönteminin seçilebileceğini düşünmekteyiz.

Sağ kalım açısından DEB TAKE işlemi uygulanan hastalar özellikle tedavi sonrası ilk aylarda konvansiyonel gruba göre belirgin avantaj sağlamakta olduğu çalışmamızın sonucunda görülmüştür. Bu durumun daha çok araştırma ile sınanmasına ihtiyaç olsa da DEB TAKE yönteminin daha başarılı olduğu kanısı taşımaktayız.

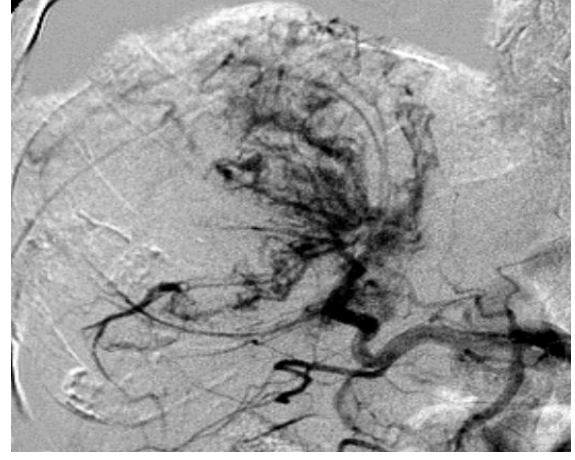
Araştırmamızda ulaştığımız sonuçlara dayanarak DEB TAKE yöntemini unrezektabl evrede KHK hastalarının palyatif tedavisinde etkin, güvenli ve başarılı bir tedavi olarak tavsiye edebiliriz.

8. OLGU ÖRNEKLERİ:

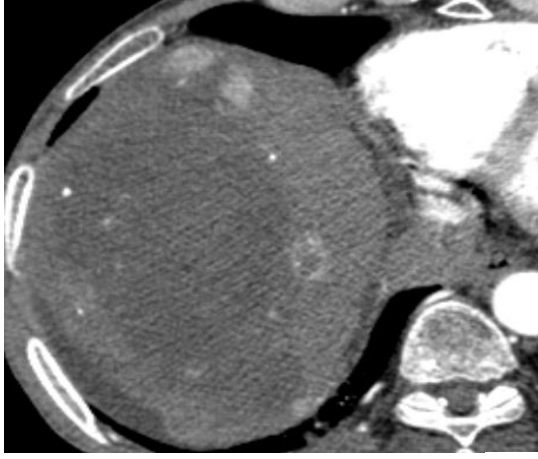
Olgu1:



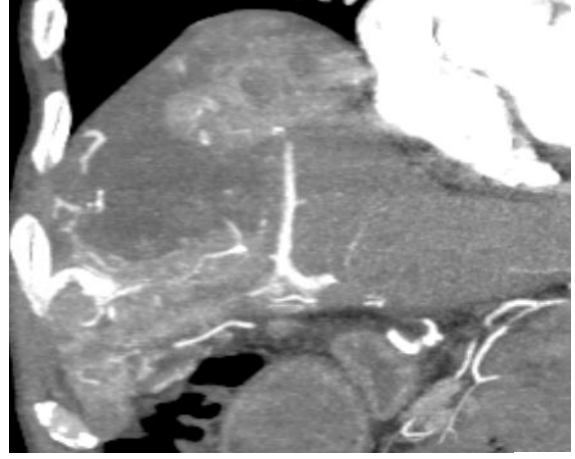
A



B



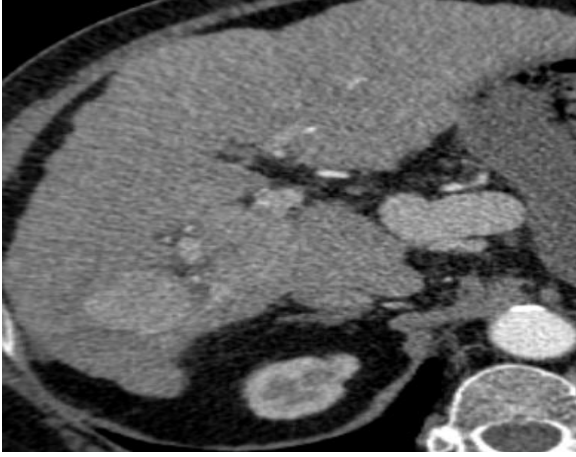
C



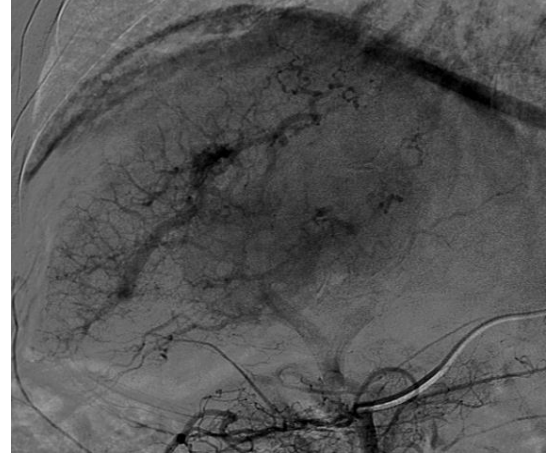
D

Resim 1. Karaciğerinde büyük boyutta KHK olan ve konvansiyonel TAKE ile tedavi edilen hasta. A. TAKE öncesi T2AG'de hiperintens tümöral lezyon ve sirotik karaciğer izleniyor. B. Tümörün büyüklüğünden dolayı TAKE sırasında kısmi lipiodol ve doksorubisin uygulaması görülüyor. C. TAKE sonrası birinci ayda arteryal faz dinamik BT'de nekroze tümör ve hipervasküler küçük nodüller. Toplam kontrastlanan alanda %15'lik azalma olması nedeniyle stabil olarak değerlendirildi. D. İşlem sonrası üçüncü ay koroner BT anjio MIP görüntüsünde marjinal nodüllerde boyutsal artış ve besleyici arteri izleniyor

Olgu2:



A



B



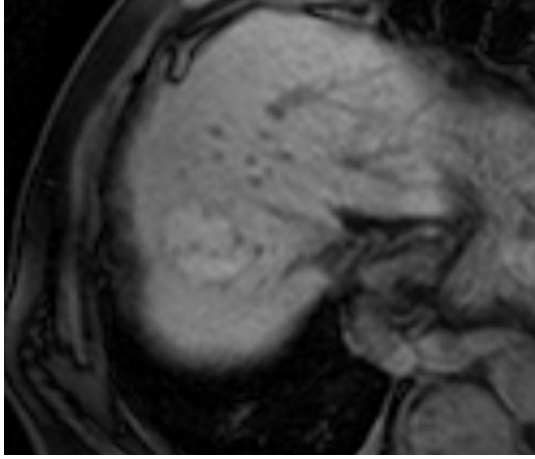
C



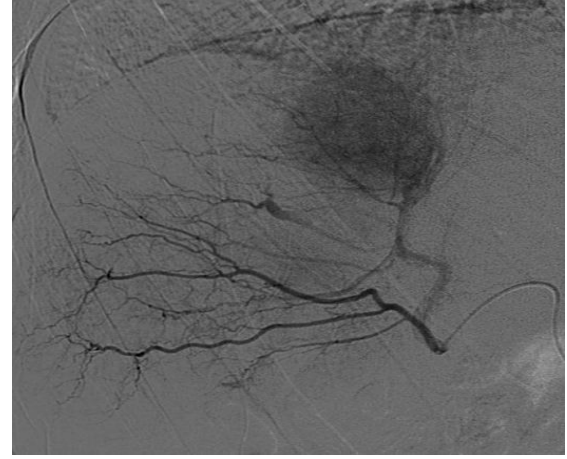
D

Resim 2. DEB TAKE ile tedavi edilen KHK hastası. A. Arteryal faz dinamik BT görüntüsünde segment 6 yerleşimli kontrastlanan KHK odağı B. DEB TAKE sırasında elde olunmuş görüntüde hipervasküler KHK odakları izleniyor. C. TAKE sonrası birinci ay kontrolünde avasküler lezyon ve komşuluğunda minimal asit oluşumu izleniyor. Tam yanıt olarak değerlendirildi. D. Tedavi sonrası 5. ay grafisinde lezyon hipovasküler izleniyor. Siroz dekompanseasyonuna bağlı asit mevcut.

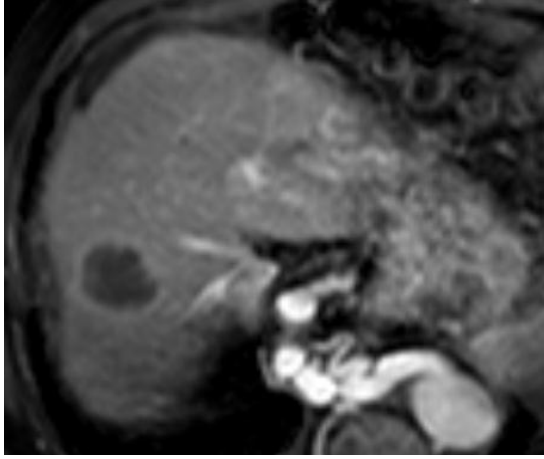
Olgu 3:



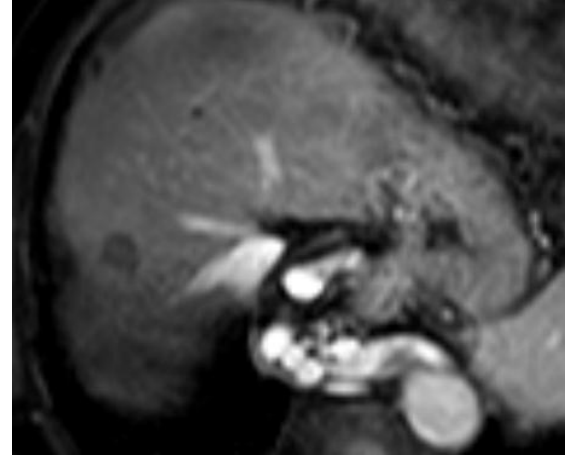
A



B



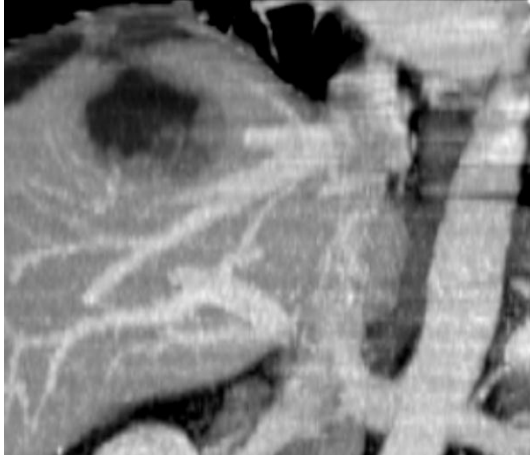
C



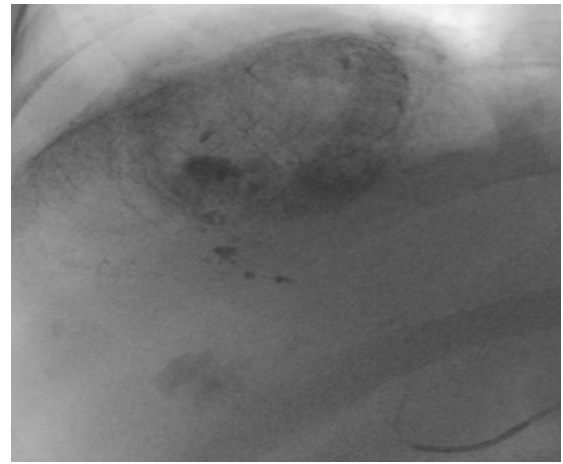
D

Resim 3. DEB TAKE ile tedavi edilmiş hasta. A. Segment 8 yerleşimli 3x4,5 cm boyutunda arteryal fazda kontrastlanan KHK odağı izleniyor. B. 100-300 ve 300-500 mikron boyutlarında 100 mg doskorubisin ile yüklenmiş DC-BEAD partikülleri enjekte edilmiştir. C. İşlem sonrası birinci ayda kontrol MR görüntüsünde kontrast tutmayan KHK odağı tam yanıt olarak değerlendirildi. D. İşlemden 8 ay sonra skar gelişmesi sebebiyle boyutları küçülmüş olan lezyonda arteryal kontrastlanma yok.

Olgu 4:



A



B



C



D

Resim 4. A. Koroner MIP BT anjiyografi görüntüsünde çevresel kontrastlanan subdiafragmatik alana rüptüre KHK odağı izleniyor. B. Tümör besleyici arterlerin süperselektif olarak kateterizasyonu ve lipiodol+doksorubisin emülsiyonunun uygulanışı görülüyor. C. İşlem sonrası birinci ayda elde olunan BT görüntüsünde lezyonun daha önce kontrastlanan bütün alanlarında lipiodol tutulumu izleniyor ve kontrastlanan başka alan yok. Tam yanıt olarak değerlendirildi. D. İlk TAKE'den 9 ay sonra primer lezyon komşuluğunda ve segment 4'de yeni ortaya çıkan KHK odakları olan hastaya konvansiyonel TAKE işlemi tekrarlanmıştır. Bu BT görüntüsü bir ay sonraki kontrol grafisidir. Kısmi lipiodol alanları izleniyor. Lezyonda kontrastlanan alanlarda önceki incelemeye göre (gösterilmedi) yaklaşık %40 azalma mevcut olup parsiyel yanıt olarak değerlendirildi.

9. KAYNAKÇA

1. *International Agency for Research on Cancer 2008* IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France © IARC 2010).
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the World cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
3. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma. *Recent Trends US Gastroenterol* 2004;127:S27–S34.
4. Kassahun WT, Fangmann J, Harms J, et al.: Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: A review. *Exp Clin Transplant* 2006;4:549–558.
5. Guan YS, Liu Y: Interventional treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:495–500.
6. Lubienski A, Simon M, Lubienski K, et al.: Update on chemoinfusion and chemoembolization treatments. *Radiologe* 2007; 47:1097–1106, 1108
7. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trial for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429-442.
8. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al.: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.
9. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al.: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
10. Malagari K: Drug-eluting particles in the treatment of KHK: Chemoembolization with doxorubicin-loaded DC beads. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1643–1650.
11. Kalva SP, Thabet A, Wicky S, et al.: Advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics* 2008;28:101–117.
12. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al.: Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1335–1343.
13. Varela M, Real MI, Burrell M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46: 474-81.

14. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of KHK in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdominal Imaging*. 2008;33:512-9
15. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al.: Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009 [Epub ahead of print].
16. Renumaty Dhanasekaran, David A. Kooby, Charles A. Staley, John S. Kauh, Vinit Khanna, and Hyun S. Kim: Comparison of Conventional Transarterial Chemoembolization (TACE) and Chemoembolization With Doxorubicin Drug Eluting Beads (DEB) for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (KHK) *Journal of Surgical Oncology* 2010;101:476–480.
17. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. *Schwartz's principles of surgery*. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31–5.
18. Sherif R.Z. Abdel-Misih, Mark Bloomston: *Liver Anatomy*. *Surgical Clinics of North America* 2010; 90: 643-653
19. Cameron JL Sandone C. *Atlas of gastrointestinal surgery*, vol. 1. 2nd edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2007. p. 124 [Fig. 2]; the People's Medical Publishing House—USA, Shelton, CT
20. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi J, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131-136.
21. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
22. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50
23. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014
24. Colombo M, Donato MF. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:155-161.
25. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801.

26. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, et al. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004;127:S17-S26.
27. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
28. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 2005;42:1208-1236.
29. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.
30. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132–137.
31. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986;6:729–738.
32. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362(9399):1907–1917.
33. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1485–1491.
34. Sharma P, Saini SD, Kuhn LB, et al. Knowledge of hepatocellular carcinoma screening guidelines and clinical practices among gastroenterologists. *Dig Dis Sci* 2011;56(2):569–577.
35. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11(34):1–206.
36. Becker-Weidman DJ, Kalb B, Sharma P, et al. Hepatocellular carcinoma lesion characterization: single-institution clinical performance review of multiphase gadolinium-enhanced MR imaging—comparison to prior same-center results after MR systems improvements. *Radiology* 2011;261(3):824–833.
37. Lee KH, O'Malley ME, Haider MA, Hanbidge A. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(3):643–649.
38. Sharma P, Kalb B, Kitajima HD, et al. Optimization of single injection liver arterial phase gadolinium enhanced MRI using bolus track real-time imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(1):110–118.

39. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992–2008. *Hepatology* 2012;55(2):476–482
40. Radiological Society of North America Informatics. Radiology report initiative. Available at: http://www.rsna.org/Reporting_Initiative.aspx. Erişme tarihi: 15 Nisan 2013
41. Reiner BI. Medical imaging data reconciliation. 4. Reconciliation of radiology reports and clinical outcomes data. *J Am Coll Radiol* 2011;8(12):858–862
42. Krinsky G. Terminology of hepatocellular nodules in cirrhosis: plea for consistency. *Radiology* 2002; 224(3):638.
43. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011;17(suppl 2):S34–S43
44. Radiological Society of North America. LI-RADS enables standardized interpretation, reporting of KHK. *RSNA News* 2012;22(2):13–14.
45. Napel SA, Beaulieu CF, Rodriguez C, et al. Automated retrieval of CT images of liver lesions on the basis of image similarity: method and preliminary results. *Radiology* 2010;256(1):243–252
46. Schwartz LH, Panicek DM, Berk AR, Li Y, Hricak H. Improving communication of diagnostic radiology findings through structured reporting. *Radiology* 2011;260(1):174–181
47. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>. Accessed April 22, 2012
48. Andrei S. Purysko, Erick M. Remer, Christopher P. Coppa, Hilton M. Leão Filho, Chakradhar R. Thupili, Joseph C. Veniero : LI-RADS: A Case-based Review of the New Categorization of Liver Findings in Patients with End-Stage Liver Disease: *Radiographics* November-December 2012 32:7 1977-1995
49. Dixon AK. The impact of medical imaging on the physician’s diagnostic and therapeutic thinking. *Eur Radiol* 1998;8(3):488–490.
50. Hecht EM, Holland AE, Israel GM, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. *Radiology* 2006;239(2):438–447.

51. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008;247(2):311–330.
52. Ayuso C, Rimola J, García-Criado A. Imaging of KHK. *Abdom Imaging* 2012;37(2):215–230.
53. Efremidis SC, Hytiroglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur Radiol* 2002;12(4):753–764.
54. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005;11(3):281–289.
55. Sherman M. The radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2010;105 (3):610–612.
56. Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology* 2011;54(6):2227–2237
57. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(6): 1327–1334.
58. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Yazdi LK, Guindi M, Sherman M. Indeterminate 1-2-cm nodules found on hepatocellular carcinoma surveillance: biopsy for all, some, or none? *Hepatology* 2011;54 (6):2048–2054.
59. Hwang SH, Yu JS, Kim KW, Kim JH, Chung JJ. Small hypervascular enhancing lesions on arterial phase images of multiphase dynamic computed tomography in cirrhotic liver: fate and implications. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(1):39–45
60. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Nagahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(8):900–905.
61. Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 1998;206(1):161–166.
62. Dodd GD, Memel DS, Baron RL, Eichner L, Santiguida LA. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: does sonographic detection of intrathrombus flow allow differentiation of benign and malignant thrombus? *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(3):573–577

63. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):599–609.
64. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of KHK prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034–1042.
65. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54(4):723–728
66. Hussain SM, Reinhold C, Mitchell DG. Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging. *RadioGraphics* 2009;29(6):1637–1652.
67. Varela M, Sanchez W, Bruix J, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(7):1028–1036.
68. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53 (3):1020–1022.
69. Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):1007–1014.
70. Yu JS, Kim KW, Jeong MG, Lee JT, Yoo HS. Nontumorous hepatic arterial-portal venous shunts: MR imaging findings. *Radiology* 2000;217(3):750–756
71. Colagrande S, Centi N, Galdiero R, Ragozzino A. Transient hepatic intensity differences. 1. Those associated with focal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):154–159.
72. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology* 1995;22(3):983–993.
73. Hepatocellular carcinoma. In: Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Third series, fascicle 31. Armed Forces Institute of Pathology, 2001; 199–230.
74. Earls JP, Theise ND, Weinreb JC, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation. *Radiology* 1996;201(1):207–214.
75. Kelekis NL, Semelka RC, Worawattanakul S, et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multiinstitutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted, and

- serial gadolinium-enhanced gradientecho images. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(4):1005–1013
76. Kelekis NL, Semelka RC, Woosley JT. Malignant lesions of the liver with high signal intensity on T1-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 1996;6(2):291–294.
 77. Mitchell DG, Palazzo J, Hann HW, Rifkin MD, Burk DL Jr, Rubin R. Hepatocellular tumors with high signal on T1-weighted MR images: chemical shift MR imaging and histologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15(5):762–769.
 78. Krinsky GA, Lee VS. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging* 2000; 25(5):471–482
 79. Kim T, Baron RL, Nalesnik MA. Infarcted regenerative nodules in cirrhosis: CT and MR imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(4): 1121–1125.
 80. Hussain HK, Syed I, Nghiem HV, et al. T2- weighted MR imaging in the assessment of cirrhotic liver. *Radiology* 2004;230(3):637– 644.
 81. Hecht EM, Holland AE, Israel GM, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. *Radiology* 2006;239(2):438–447.
 82. Peterson MS, Baron RL, Murakami T. Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996; 201(2):337–345.
 83. Murakami T, Kim T, Takamura M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2001; 218(3):763–767.
 84. Ito K, Fujita T, Shimizu A, et al. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis: differentiating between hypervascular hepatocellular carcinomas and pseudolesions. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(3):699–705.
 85. Ito K. Hepatocellular carcinoma: conventional MRI findings including gadoliniumenhanced dynamic imaging. *Eur J Radiol* 2006;58(2):186–199
 86. Freeny PC, Grossholz M, Kaakaji K, Schmiedl UP. Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlation of explanted livers. *Abdom Imaging* 2003;28(3):333–346.

87. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005; 11(3):281–289.
88. Matsui O. Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intraarterial contrast injection. *Intervirol* 2004;47(3-5):271–276.
89. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(1):27–34.
90. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, et al. Importance of small (< or = 20-mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Radiology* 2005; 237(3):938–944.
91. Gryspeerdt S, Van Hoe L, Marchal G, Baert AL. Evaluation of hepatic perfusion disorders with double-phase spiral CT. *Radio-Graphics* 1997;17(2):337–348.
92. Koseoglu K, Taskin F, Ozsunar Y, Cildag B, Karaman C. Transient hepatic attenuation differences at biphasic spiral CT examinations *Diagn Interv Radiol* 2005;11(2):96–101.
93. Ito K, Honjo K, Fujita T, Awaya H, Matsumoto T, Matsunaga N. Hepatic parenchymal hyperperfusion abnormalities detected with multisection dynamic MR imaging: appearance and interpretation. *J Magn Reson Imaging* 1996;6(6): 861–867.
94. Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 1998;206(1):161–166.
95. Stevens WR, Gulino SP, Batts KP, Stephens DH, Johnson CD. Mosaic pattern of hepatocellular carcinoma: histologic basis for a characteristic CT appearance *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(3):337–342.
96. Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, Mastropasqua M, Lee JK. Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging* 2003;18(2):189–195.
97. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40(5):736–741.
98. Manzanet G, Sanjuan F, Orbis P, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001;7(2): 125–131.

99. Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131(2):461–469.
100. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983;51(5):863–877.
101. Tublin ME, Dodd GD 3rd, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(3):719–723.
102. Aslam Sohaib SA, Teh J, Nargund VH, Lumley JS, Hendry WF, Reznick RH. Assessment of tumor invasion of the vena caval wall in renal cell carcinoma cases by magnetic resonance imaging. *J Urol* 2002; 167(3):1271–1275.
103. Organ distribution: allocation of livers—liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma (KHK). United Network for Organ Sharing Web site. http://www.unos.org/policiesandbylaws/policies.asp?resources_true. Revised September 18, 2007. Accessed February 27, 2008.
104. Park JH, Koh KC, Choi MS, et al. Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2006;192(1):29–33.
105. Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Risk factors for immediate post-operative fatal recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12(1):99–104.
106. Itai Y, Matsui O. Blood flow and liver imaging. *Radiology* 1997;202(2):306–314.
107. Schlund JF, Semelka RC, Kettritz U, Eisenberg LB, Lee JK. Transient increased segmental hepatic enhancement distal to portal vein obstruction on dynamic gadolinium-enhanced gradientecho MR images. *J Magn Reson Imaging* 1995;5(4):375–377.
108. Marrero JA, Fontana RJ, Barret A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41(4): 707–716.
109. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11): 693–699
110. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.175.

- 111.Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1527.
- 112.Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696.
- 113.Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:65.
- 114.Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, et al. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:328.
- 115.Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:528
- 116.Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1016.
- 117.Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1094.
- 118.Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918.
- 119.Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31:840.
- 120.Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89:2266.
- 121.Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50:881.
- 122.Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology* 2001; 34:529.
- 123.Villa E, Colantoni A, Cammà C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 2003; 21:441.

- 124.Cho YK, Chung JW, Kim JK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008; 112:352.
- 125.Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329.
- 126.Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41:707.
- 127.Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44:723.
- 128.Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38:207.
- 129.Vitale A, Morales RR, Zanús G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12:654.
- 130.Oken MM et al. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649
- 131.Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31:133.
- 132.Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010; 12:289.
- 133.Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77:2217.
- 134.Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:302.
- 135.Matsumoto Y, Suzuki T, Asada I, et al. Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1982; 49:354.
- 136.Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, et al. Role of hepatitis B virus infection in the prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a Western dual-center experience. *Arch Surg* 2009; 144:906.
- 137.Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, et al. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244:771.

- 138.Kim BK, Park JY, Kim do Y, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2008; 28:393.
- 139.Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009; 51:890.
- 140.Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711
- 141.Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *HEPATOLOGY* 2000;31:1019-1021
- 142.Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *HEPATOLOGY* 1998;27:1578-1583
- 143.Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 1997;26:1156-1161
- 144.Randomized trial of leuporelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen.*HEPATOLOGY* 2004;40: 1361-1369
- 145.Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 2002;36:687-691.
- 146.Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649
- 147.Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111: 1018-1022.
- 148.Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-Treat Analysis of Surgical Treatment for Early Hepatocellular Carcinoma: Resection Versus Transplantation. *HEPATOLOGY* 1999;30:1434-1440.
- 149.Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg* 1999;134:984-992.

150. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003;26:142-147.
151. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.
152. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre- operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:206-211.
153. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, Shuto T, Higaki I, Kinoshita H. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg* 2000;87:879-882.
154. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-217.
155. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382.
156. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-710.
157. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Hasegawa H, Makuuchi M, Okazaki N, et al. Clinical and radiologic assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. *Cancer* 1989;64:1848-1852.
158. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270-285.
159. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1066-1067.

- 160.Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. HEPATOLOGY 1998;27:1572-1577.
- 161.Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. HEPATOLOGY 2001;33:1080-1086.
- 162.Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. HEPATOLOGY 2001; 33:1394-1403.
- 163.Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? Cancer 2000;88:538-543.
- 164.Marsh JW, Dvorchick I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma:
2. are we sure? Liver Transpl 2003;9:693-696.
- 165.Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of KHK prior to liver transplantation: An explant correlation. HEPATOLOGY 2003;38:1034-1042.
- 166.Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. Liver Transpl 2002;8:749-761.
- 167.Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. Ann Surg 2002;235:533-539.
- 168.Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. Liver Transpl 2003;9:700-702.
- 169.Neuberger J. Developments in liver transplantation. Gut 2004;53:759-768.
- 170.Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2004;10(Suppl 2):S86-S90.
- 171.Hsu HC, Wu TT, Wu MZ, Sheu JC, Lee CS, Chen DS. Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. Cancer 1988;61:2095-2099.

- 172.Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-883.
- 173.Roayaie S, Haim MB, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Miller CM, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. *Ann Surg Oncol* 2000;7:764-770
- 174.Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997;226:688-701.
- 175.Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-128.
- 176.Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 2001;33:1124-1129.
- 177.Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-451.
- 178.Sato S, Shiratori Y, Imamura M, Teratani T, Obi S, Koike Y et al. Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. *J Hepatol* 2001;35:225-234.
- 179.Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108.
- 180.Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3):323-328.
- 181.Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in japan. *HEPATOLOGY* 2000;32:1224-1229.
182. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 2004;40:1352-1360.

- 182.Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108.
- 183.Lencioni R, Vignali C, Caramella D, Cioni R, Mazzeo S, Bartolozzi C. Transcatheter arterial embolization followed by percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17(2):70-75.
- 184.Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210(3):655-661.
- 185.Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228(1):235-240.
- 186.Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≥ 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127(6):1714-1723.
- 187.Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129(1):122-130.
- 188.Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Coppola C, Ferraioli G. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1):207-211.
- 189.Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-1209.
- 190.Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer* 2002;95:2353-2360.
- 191.Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1. 2012; 379:1245.
- 192.Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S179-S188.

193. Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montanya X, Boix L, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol* 1995;22:410-415.
194. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-215.
195. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, Fan ST. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1100-8. Epub 2007 Jul 12.
196. Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV, Schernthaner R, Blum M, Lammer J, Rand T. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 May-Jun;31(3):468-76
197. Boulin M, Ciboulet A, Guiu B, Maillard E, Bonnetain F, Minello A, Gagnaire A, Lepage C, et al. Randomised controlled trial of lipiodol transarterial chemoembolisation with or without amiodarone for unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2011 Nov;43(11):905-11
198. Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224:47.
199. Martin R, Geller D, Espat J, Kooby D, Sellars M, Goldstein R, Imagawa D. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jan-Feb;59(113):255-60.
200. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, World Health Organization (Ed), WHO Offset Publication No. 48, Geneva, Switzerland 1979.
201. Bruix J, Reig M, Rimola J, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology* 2011; 54:2238.
202. Castrucci M, Sironi S, De Cobelli F, et al. Plain and gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Abdom Imaging* 1996; 21:488.
203. Takayasu K, Arii S, Matsuo N, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:699.

204. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30:52.
205. Hickey R, Vouche M, Sze DY, Hohlastos E, Collins J, Schirmang T, et al. Cancer concepts and principles: primer for the interventional oncologist-part I. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Aug;24(8):1157-64.
206. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA* 2010; 303:1062.
207. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009; 115:616.
208. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232:381.
209. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27:5734
210. Brown KT, Nevins AB, Getrajdman GI, et al. Particle embolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:822.
211. Covey AM, Maluccio MA, Schubert J, et al. Particle embolization of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer* 2006; 106:2181
212. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2010 May;30(5):741-9.
213. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30:6.
214. Kruskal JB, Hlatky L, Hahnfeldt P, et al. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4:741.
215. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:S211.
216. Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1661.

217. Shi M, Lu LG, Fang WQ, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: single-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:59.
218. Brown DB, Geschwind JF, Soulen MC, et al. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:217.
219. Soulen MC. Chemoembolization of hepatic malignancies. *Oncology (Williston Park)* 1994; 8:77. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74:16.
220. Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:793.
221. Trinchet JC, Ganne-Carrie N, Beaugrand M. Intra-arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 Suppl 3:1242.
222. Yuen MF, Ooi CG, Hui CK, et al. A pilot study of transcatheter arterial interferon embolization for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2776.
223. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 31. 2003; 8:425.
224. Yuen MF, Ooi CG, Hui CK, et al. A pilot study of transcatheter arterial interferon embolization for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2776.
225. Steven A Curley, Keith E Stuart, Jonathan M Schwartz, Robert L Carithers, Jr. Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Transarterial embolization, radiotherapy, and radioembolization Last update: 21 Febuary 2013; available on: www.uptodate.com.
226. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, Chen Z, Kim HS. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):965-73
227. Plentz RR, Lankisch TO, Bastürk M, et al. Prospective analysis of German patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization with or without prophylactic antibiotic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1134.

228. Lladó L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000; 88:50.
229. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, et al. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94:1747.
230. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *N Engl J Med* 1995; 332:1256.
231. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol* 1998; 29:129.
232. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). *Eur J Cancer* 2008; 44:528.
234. 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.
235. Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996; 20:326.
236. Sueyoshi E, Hayashida T, Sakamoto I, Uetani M. Vascular complications of hepatic artery after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195:245.
237. Kim HC, Chung JW, Lee W, et al. Recognizing extrahepatic collateral vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1:S25.
238. Park JW, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:1336.
239. Chung YH, Han G, Yoon JH, et al. Interim analysis of START: Study in asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. *Int J Cancer* 2013; 132:2448.

240. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, et al. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012; 17:359.
241. Trial information available online at (Accessed on December 18, 2012): <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01324076?term=TACE2&rank=1>
242. Steven A Curley, Carlton C Barnett, Jr, Eddie K Abdalla. Management of potentially resectable hepatocellular carcinoma: Prognosis, role of neoadjuvant and adjuvant therapy, and posttreatment surveillance. Available online at: <http://www.uptodate.com>. Accessed on: May 15, 2013.
243. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, et al. Postchemoembolisation syndrome--tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 2003; 89:1423.
244. Paye F, Farges O, Dahmane M, et al. Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86:176.
245. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:541.
246. Kwok PC, Lam TW, Lam CL, et al. Rare pulmonary complications after transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: two case reports. *Hong Kong Med J* 2003; 9:457.
247. Jouneau S, Vauléon E, Caulet-Maugendre S, et al. ¹³¹I-labeled lipiodol-induced interstitial pneumonia: a series of 15 cases. *Chest* 2011; 139:1463.
248. Gao S, Yang Z, Zheng Z, et al. Doxorubicin-Eluting Bead versus Conventional TACE for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology* 2013; 60.
249. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: improved survival after concomitant treatment with nucleoside analogues. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23:317.
250. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, et al. Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles. *Am J Clin Oncol* 2012; 35:91.
251. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intraarterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26:1156.

252. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer* 2010; 116:1305.
253. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138:52.
254. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:224.
255. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1121.
256. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013; 57:1078.
257. Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al.: New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: Preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:2563–2567.
258. Sağlık Analizi Yöntemleri-1 Doc. Dr. Oktay ÖZDEMİR Omega CRU yayınları IKU dergisi 2010; 2:21-33
259. Roberto S Oliveri, Jørn Wetterslev, Christian Gluud; Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma The Cochrane Library 2012; 7: 1-51
260. Ju Hyun Shim, Han Chu Lee, Seon-Ok Kim, Yong Moon Shin, Kang Mo Kim, Young-Suk Lim, Dong Jin Suh Which Response Criteria Best Help Predict Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Following Chemoembolization? A Validation Study of Old and New Models. *Radiology*: Volume 262: Number 2: 708-718

HASTA NO	GRUP	ÇAP -1-	OKUDA	CLIP	ÇAP -2-	CEVAP	KOMP.	EK TEDAVİ	YAŞ	TAKİP AY
1	konv	63,6	II	1	77,4	SD	abse	yok	58,31	5,37
2	konv	40	II	1	41,6	PR	PES	yok	78,92	20,83
2	konv	38	II	2	36,4	PR	asit	yok	.	.
2	konv	41	II	1	36	PR	abse	var	.	.
3	konv	40	I	0	48	PR	PES	var	68,69	91,2
3	konv	36,6	I	0	22,1	CR	PES	yok	.	.
3	konv	29	I	0	22,5	PD	PES	yok	.	.
3	konv	44	I	0	48,6	CR	PES	yok	.	.
4	konv	44	I	0	34	PR	PES	yok	77	4,83
4	konv	30	II	1	41	CR	PES	yok	.	.
5	konv	147	III	5	169	SD	asit	yok	67,68	1,03
6	konv	21	I	1	22,5	SD	asit	yok	67,03	90,4
6	konv	32	I	0	42	CR	PES	var	.	*
6	konv	35,6	I	0	42,7	SD	PES	yok	.	*
7	konv	20,8	I	0	29,3	CR	RF	var	73,52	22,73
7	konv	14	I	0	22	CR	abse	yok	.	.
8	konv	52,5	II	3	57,3	CR	abse	var	59,28	14,27
9	konv	36	II	1	41	SD	asit	yok	76,28	19,2
9	konv	32,6	II	1	39,7	SD	asit	var	.	.
10	konv	47,5	I	2	63	PR	PES	var	74,9	9,17
10	konv	70,9	II	2	76,2	CR	abse	yok	.	.
11	konv	63,2	I	0	65,9	CR	abse	yok	70,16	17,87
11	konv	89,1	II	3	102,2	PR	kolesistit	var	.	.
12	konv	83,3	II	4	172,5	PD	asit	yok	59,57	6,2
13	konv	45,6	II	1	52,4	PR	asit	yok	68,52	49,53
14	konv	30	I	1	43	CR	PES	var	48,45	97,8
15	konv	39	II	3	40,5	CR	abse	yok	67,15	8,33
16	konv	27,5	III	1	28,5	CR	abse	var	49,99	66,2
17	konv	32	I	1	35	CR	PES	var	54,2	*
18	konv	22,5	I	0	24	CR	PES	yok	76,88	11,23
19	konv	25,5	II	2	27,2	CR	asit	yok	68,93	12,13
20	konv	29	I	1	32	CR	PT	yok	68,32	16,7
21	konv	15	II	1	20	CR	RF	yok	54,12	2,93
22	konv	11	II	1	12	PR	PES	var	59	*
23	konv	29	II	3	44	PD	abse	yok	71,6	2,57
24	konv	25	I	1	27	CR	yok	yok	74,39	25,27
24	DEB	21	I	1	22	CR	asit	yok	.	.
25	konv	85,5	II	4	136,8	PR	kolesistit	yok	37,5	3,9
26	DEB	26,3	I	1	27,8	SD	kolesistit	yok	59,12	14,6
27	DEB	11,2	I	1	18,2	CR	PES	yok	61,02	16,2
28	konv	38,6	I	0	41,6	CR	abse	yok	68,49	47,13
29	DEB	19,7	I	0	28,2	SD	yok	var	69,41	45,2
29	DEB	8,3	I	2	10,5	CR	RF	yok	.	.
29	DEB	6,6	I	0	6,7	CR	PES	yok	.	.
30	DEB	75	II	5	153,2	PR	asit	yok	67,45	4,27
31	DEB	120,2	II	2	126,4	PR	PES	yok	61,39	31,87
31	DEB	118,3	II	2	125,8	SD	kolesistit	yok	.	.
31	DEB	110	II	2	115,5	SD	digerleri	yok	.	.
31	DEB	116,3	II	2	118,6	PD	RF	yok	.	.
32	DEB	31,6	II	3	40,4	CR	PES	yok	72,68	20,83
32	DEB	9,9	I	0	17,5	CR	PES	yok	.	.
33	DEB	26,3	I	0	26,9	CR	PES	yok	74,88	32,97
33	DEB	18	I	1	16	PD	asit	yok	.	.
34	DEB	44	I	1	62,2	PR	PES	var	86,48	5,87
35	DEB	34	I	0	38,4	CR	kolesistit	yok	82,68	*
35	DEB	30	I	0	40,8	CR	kolesistit	yok	.	*
35	DEB	20,3	I	0	23,1	CR	kolesistit	yok	.	*
36	DEB	43,1	I	0	45,9	PR	kolesistit	var	73,09	5,97
37	DEB	43,6	I	0	56,2	PD	PES	yok	57,24	*
37	DEB	.	I	1	.	SD	yok	var	.	*
38	DEB	11,4	I	0	12,4	CR	yok	yok	60,8	39,4
39	DEB	.	II	0	.	SD	yok	var	52,93	*
40	DEB	11,6	I	1	16,6	CR	kolesistit	var	53,96	*

41	DEB	8,3	I	0	13,5	CR	PES	yok	73,51	28,53
42	DEB	118,1	II	2	173,1	PR	RF	yok	79,37	13,8
43	DEB	37,3	II	0	40,8	PR	asit	yok	66,23	11,47
44	DEB	50,2	I	3	64,7	CR	yok	yok	63,61	18,27
44	DEB	47,5	I	2	75,9	CR	PES	yok	.	.
45	DEB	29,5	I	2	36,3	CR	PES	var	60,18	19,17
46	DEB	31,9	II	2	35,5	CR	asit	yok	59,86	11,63
47	DEB	37,7	I	0	39,4	CR	PES	var	49,13	*
48	DEB	17,6	I	1	19,3	PR	PES	yok	67,63	*
48	DEB	12,1	I	0	12,5	CR	PES	yok	.	*
49	DEB	75,7	II	3	90	SD	abse	yok	55,59	7,1
50	konv	21,2	I	1	25	CR	abse	yok	71,56	42,9
51	konv	40,5	III	1	58,5	SD	asit	var	53,44	20,33
52	konv	89,7	II	4	187	SD	PES	var	43,06	24,07
53	konv	23,4	II	3	16,9	CR	asit	yok	62,36	11,33
54	DEB	14,8	I	1	20,2	CR	yok	var	40,72	*
55	DEB	25,4	I	2	28,7	CR	kolesistit	yok	62,19	34,87
56	DEB	90,6	II	3	108,2	SD	PES	yok	56,98	14,2
56	DEB	96,2	II	3	110,9	PD	asit	yok	.	.
57	DEB	30,4	II	1	38,1	CR	yok	yok	73,36	*
58	DEB	62,2	II	1	66,6	PR	asit	yok	54,37	16,57
59	DEB	28,4	I	0	44,2	CR	abse	yok	67,26	*
60	DEB	26,1	I	0	32	CR	kolesistit	yok	75,94	10,5
61	DEB	36,6	II	1	43,6	SD	kolesistit	yok	67,8	11,6
62	DEB	7,5	I	0	8,5	CR	PES	var	61,61	*
63	DEB	43	I	0	43,3	PR	PES	var	60,21	*
64	DEB	20,1	I	0	26,4	SD	PES	var	69,34	9,53

Tabloda kullanılan kısaltma ve simgelerin dökümü:

(*): Çalışmanın sonlandırıldığı tarihte hayatta olan hastalar. PES: post embolizan sendrom; PT: portal trombüs; SD: stabil hastalık; CR: tam yanıt; PD: progresif hastalık; PR: kısmi yanıt; RF: renal yetmezlik; konv. Konvansiyonel; Komp. Komplikasyon

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 569

07.09.2012

Sayın Prof.Dr.Oğuz DİCLE

Kurulumuz tarafından 06.09.2012 tarih ve 686-GOA protokol numaralı 2012/29-15 karar numarası ile görüşülen “**Karaciğer Hücreli Kanser Olgularında Yapılan TAKE İşleminde Konvansiyonel Yöntem İle İlaç Salınımlı Partikül Kullanımının Karşılaştırılması:Retrospektif Çalışma**” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan



Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	686-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Karaciğer Hücreli Kanseri Olgularında Yapılan TAKE İşleminde Konvansiyonel Yöntem İle İlaç Salınımı Partikül Kullanımının Karşılaştırılması:Retrospektif Çalışma
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Oğuz DİCLE Dr.Haluk KAYA Radyoloji A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/29-15	Tarih: 06.09.2012
	Prof.Dr.Öğüz DİCLE'nin sorumlusu Dr.Haluk KAYA'nın proje yürütücüsü olduğu "Karaciğer Hücreli Kanser Olgularında Yapılan TAKE İşleminde Konvansiyonel Yöntem ile İlaç Salınımı Partikül Kullanımının Karşılaştırılması:Retrospektif Çalışma" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji B.D.)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Geriyatri B.D.)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	