

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

TRANSARTERİYEL
KEMOEMBOLİZASYON TEDAVİSİNİN
KARACİĞER HÜCRELİ KANSER
HASTALARINDA SAĞKALIMA ETKİSİ

DR. ALİ KOÇYİĞİT

UZMANLIK TEZİ

İZMİR, 2006

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. OĞUZ DİCLE

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın yönlendirilmesinde ve hazırlanmasında ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Oğuz Dicle'ye, hasta verilerinin toplanmasında desteğini aldığım Sayın Prof. Dr. A. Yiğit Göktay'a, istatistiksel değerlendirmelerde yardımını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem Ataman'a ve kitabından yararlandığım Sayın Prof. Dr. Gazanfer Aksakoğlu'na teőekkürü borç bilirim.

Ayrıca tez çalıőması döneminde desteğini hep arkamda hissettiğim eőim Dr. Figen Koçyiğit'e teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	5
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
3. GENEL BİLGİLER.....	11
3.1. KARACİĞER ANATOMİSİ.....	11
3.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi.....	12
3.1.2. Hepatik Arter.....	13
3.1.3. Portal Ven.....	15
3.1.4. Hepatik Venler.....	15
3.2. KARACİĞERİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	16
3.2.1. Direk Batın Grafisi.....	18
3.2.2. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi	18
3.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	20
3.2.3.1. Kontrastsız BT.....	20
3.2.3.2. Kontrastlı BT.....	20
3.2.3.3. Anjio-BT Görüntüleme.....	21
3.2.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme	23
3.2.5. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi	24
3.2.6. Hepatik Arteriografi.....	24
3.3. KARACİĞERHÜCRELİ KANSER.....	26
3.4. KARACİĞERHÜCRELİ KANSERDE TEDAVİ.....	28
3.4.1. Cerrahi Tedavi.....	30
3.4.2. Sistemik Kemoterapi.....	30
3.4.3. Perkütan Girişimsel İşlemler.....	30
3.4.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE).....	31
3.4.4.1. TAKE Endikasyonları.....	35
3.4.4.2. Kontrendikasyonlar.....	36
3.4.4.3. Hasta Seçim Kriterleri.....	36
3.4.4.4. Teknik.....	37
3.4.4.5. Komplikasyonlar	38
3.4.4.6. TAKE Sonrası İzlem.....	40
3.4.4.7. Sağkalım Hesaplamaları.....	42

3.4.4.8.	<i>Tedavi Yöntemlerine Göre Sağkalım Oranları.....</i>	44
3.4.4.9.	<i>Tümörün Morfolojik Tipine Göre Sağkalım Oranları.....</i>	47
3.4.4.10.	<i>Portal Ven Etkilenmesi Durumunda Sağkalım Oranları.....</i>	47
3.4.4.11.	<i>AFP Seviyesi, Karaciğer Fonksiyon Rezervi ve Tümör.....</i>	
	<i>Evresine Göre Sağkalım Oranları.....</i>	48
3.4.4.12.	<i>Lipiodol Tutulum Tipine Göre Sağkalım Oranları.....</i>	49
4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
4.1.	<i>TAKE'DA KULLANILAN TEKNİK.....</i>	54
4.2.	<i>TAKE SONRASINDA HASTA İZLEMİ.....</i>	56
5.	BULGULAR.....	56
6.	OLGU ÖRNEKLERİ.....	71
7.	TARTIŞMA.....	75
8.	SONUÇ.....	90
9.	KAYNAKÇA.....	91
EK 1:	<i>Çalışmaya dahil tüm hasta verilerinin özet tablosu</i>	111
EK 2:	<i>Etik kurul onay formu.....</i>	112

1. ÖZET

TRANSARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON TEDAVİSİNİN KARACİĞER HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA SAĞKALIMA ETKİSİ

AMAÇ: İnoperable karaciğer hücreli kanserde genel kabul gören tedavi yöntemi transarteriyel kemoembolizasyondur. Ancak çok sayıda değişken tedavi sonuçlarına etki etmektedir. Bu çalışmanın amacı; olgu serimizde tümör morfolojisi, Child ve Okuda evrelemesi, karaciğer fonksiyon testleri, alfafetoprotein düzeyleri, portal ven trombozu olup olmaması, kullanılan farklı embolizan ajanlar, transarteriyel kemoembolizasyon tekniği, işlem sonrası postembolektomi sendromu, işlem sonrası komplikasyonlar, etiyoloji, lipiodol tutulum tipi ve tedaviye bağlı tümördeki yanıt tipleri, cinsiyet, ek hastalık varlığı, hasta yaşı ve kemoembolizasyon işlem sayısı gibi ölçütlerin sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Doksorubisin ve lipiodol emülsiyonu kullanımı ardından polivinilalkol ya da gelfoam partikülleriyle transarteriyel kemoembolizasyon yapılan inoperable karaciğer hücreli kanserli 38 hastadan elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirilmiş ve hedeflenen ölçütlerin sağkalıma etkisi Kaplan-Meier metodu ve Logrank testi kullanılarak çözümlenmiştir. Ölçütlerin karşılaştırmaları Yate's doğrulaması yapılarak Ki-kare testi ile yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda tüm hastaların kümülatif sağkalım oranları 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %52, %35 ve %19 olarak bulunmuştur. Child ve Okuda evrelerine göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kullanılan embolizan ajana göre 12, 24 ve 36 aylık kümülatif sağkalım oranları ise PVA kullanılan grupta (n=20) sırasıyla %65, %48 ve %24 ve gelfoam kullanılan grupta (n=18) ise %40, %25 ve %15 idi. İlk grupta ikinciyeye göre daha iyi sağkalım ortalamaları olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlam kazanmamıştır ($p>0,05$). Komplikasyonlar ve tedaviye bağlı tümör yanıtı açısından iki grup arasında dağılım benzer bulunmuştur. Tümör yanıtı, yaş, lipiodol tutulum tipi, karaciğerdeki tümör odak sayısı, işlem sonrası gelişen komplikasyonlar ve

serum alfafetoprotein değerinin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

SONUÇ: Literatürdeki tedavisiz karaciğer hücreli kanser olgularının sağkalım oranlarıyla karşılaştırıldığında çalışmamıza dahil olgu grubunda TAKE tedavisinin sağkalım oranlarını olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. Tümör yanıtı, lipiodol tutulum tipi, yaş, tümör odak sayısı ve serum AFP değeri kümülatif sağkalım oranlarını etkileyen ölçütlerdir. Çalışmamız sonuçları hasta cinsiyetinin, hastalık etkeninin, tümör boyutunun, tümörün karaciğerde kapladığı yüzde alanın kullanılan kemoembolizan ajanın sağkalım oranlarına etkili olmadığını göstermiştir. Sonuçlarımız benzer çalışmalarla uyum içinde olmasına karşı kümülatif sağkalım açısından daha geniş gruplarda randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer hücreli kanser, polivinilalkol, gelfoam, transarteriyel kemoembolizasyon

SUMMARY

THE EFFECT OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION ON THE SURVIVAL OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS

OBJECTIVE: Transarterial chemoembolization is a widely used treatment method for inoperable hepatocellular carcinoma. Many factors effect the outcome of the treatment. The aim of this research is to investigate the effects of the following factors on the patient survival tumour morphology, Child's classification, Okuda staging, liver functional tests, serum alphafetoprotein level, presence of portal vein thrombosis, different embolizing agents, technique of embolization, presence of postembolectomic syndrome and postembolectomic complications, etiology, lipiodol accumulation types in tumour on CT, tumour response to treatment, gender, additional disease, age and number of chemoembolization session.

MATERIAL AND METHOD: The results of 38 patients with inoperable hepatocellular carcinoma were analyzed retrospectively. All of the patients underwent transarterial chemoembolization with poliviny alcohol or gelfoam particles after doxorubicin and lipiodol emulsion were applied. Kaplan-Meier method and Logrank test were used to analyze the effect of determined parameters on survival. Chi-square test with Yate's correction was used to compare the parameters.

RESULTS: Survival at 1, 2 and 3 years was 52%, 35% and 19%, respectively. There was no statistically significant difference between the groups according to Child's classification and Okuda staging. The survival at 1, 2 and 3 years for polivinylalcohol group (n=20) was 65%, 48% and 24% and for the gelfoam group (n=18) was 40%, %25 and 15% respectively. The difference between the survival rates of these two groups was not significant statistically ($p>0,05$). The distribution of complications and tumour response to treatment were similar for each group. The effect of tumour response to treatment, age, lipiodol accumulation type, number of tumor focus in liver, complications after the treatment and serum alphafetoprotein level on survival were statistically significant ($p<0,05$).

CONCLUSION: Transarterial chemoembolization was found to improve survival rates of the patients included in this study when compared to the survival rates of no treatment follow up patients in literature. Tumor response to treatment, lipiodol accumulation type, age, number of tumour focus, serum alphafetoprotein level were found to effect cumulative survival rates. Gender, etiology, tumour size, percentage of infiltrated liver tissue, embolizing agent were found to have no effect on survival rates. The results of this study is parallel to similar studies in literature. However the effect of parameters on survival rates needs to be investigated by randomized controlled clinical trials on larger patient groups.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, polyvinyl alcohol, gelfoam, transarterial chemoembolization.

2. GİRİŞ VE AMAÇ:

Karaciğer hücreli kanser (KHK) karaciğerin en sık görülen birincil tümörüdür ve görülme sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Her yıl 1 milyon insanın ölümüne yol açarak kansere bağlı ölüm sıralamasında 3. sırayı almaktadır (1). Genellikle hepatite bağlı gelişen siroz hastalarını etkilemekte ve bu hasta grubunun en sık ölüm nedeni olmaktadır (2,3). Siroz zemininde yıllık KHK görülme sıklığı %2-8 iken beş yıllık toplam görülme sıklığı ise %15-20'dir (2,3). Karaciğer hücreli kanser kötü prognozlu, yüksek malignite, mortalite ve morbidite gösteren ve önemli ölçüde palyasyon sağlanabilir bir hastalıktır (4). Bu hastaların tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler gösterilmektedir. Karaciğerde tümöral lezyonun rezeksiyonu en etkin tedavidir (5). En iyi sonuçlar ise non-invazif küçük tümörü olan hastalarda alınmaktadır (6). Ancak tümörün multisentrik olması, ekstrahepatik metastazlar, erken vasküler invazyon, beraberinde ileri karaciğer sirozuna bağlı komorbiditeler nedeniyle küratif rezeksiyon için uygun hasta grubu küçük bir orana inmektedir (7,8). Karaciğer nakli monofokal 5cm'den daha küçük, non-metastatik KHK veya seçilmiş plüri-fokal KHK hastaları için bir çözüm olarak görünmekle beraber bu tedavi seçeneği uygun donör organların kolaylıkla bulunamaması ve uzun bekleme süreleri açısından sınırlılık göstermektedir (9,10). Bir başka tedavi seçeneği olan kriyoterapide neoplastik dokunun çok düşük sıcaklıklar ile hasarı sağlanır ve bu sayede 3cm'den büyük kitlelerde bile nekroz oluşturularak kür açısından iyi bir olanak sağlanmaktadır. Ancak bu tekniğin kullanımı yüksek komplikasyon oranları nedeniyle sınırlıdır (11). Sistemik kemoterapide ise cevap oranlarının oldukça düşük olması, toksisitenin yüksek olması ve uygulanan tedavinin ortalama yaşam süresine etkisiz kalması önemli bir engeldir. Radyoterapi ise tümüyle başarısızdır. Bu nedenle araştırmacılar cerrahi tedavi uygulanamayan KHK'larda başka tedavi yöntemlerine yönelmişlerdir.

Son yıllarda transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), perkütanöz etanol enjeksiyonu (PEE), radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga koagulasyon terapisi (MKT), laserle indüklenen termoterapi (LITT) gibi lokal tedavi yöntemleri özellikle tümöral rezeksiyon yapılamayan, karaciğer fonksiyonları sınırlı ve multifokal tümöral lezyonu olan hastaların tedavisinde ümit veren gelişmeler olup yaygın olarak kullanıma girmiştir (12). Transarteriyel kemoembolizasyon inoperabl KHK hastalarında palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanıma girdiğinden beri girişimsel tedavide en çok kullanılan yöntemlerden birisi olmuştur (13,14). Transarteriyel kemoembolizasyon ile karaciğer

tümörlerini tedavi etmenin mantığı karaciğerin ikili vasküler beslenmesine dayanmaktadır. Karaciğer hücreli kanser hastalarında kitlenin vasküler beslenme kaynağı %90-95 hepatik arterdir. Tümörü besleyen hepatik arter dalını tıkamak karaciğer beslenmesini etkilemez ya da çok az oranda etkiler. Karaciğerin arteriyel beslenmesi normalde %75-80 oranında portal venden, %20-25 oranında hepatik arterden olmaktadır.

Transarteriyel kemoembolizasyon sistemik toksisiteyi azaltmakta buna karşın lokal etkileri artırmaktadır. Bu da terapötik etkiyi daha iyi hale getirmektedir (15,16). Ancak TAKE'nin sağkalıma olan etkisi randomize çalışmalarla net bir şekilde ortaya konamamıştır. Bunun nedeni, olasılıkla TAKE'nin antineoplastik getirisinin karaciğer fonksiyonları üzerine olan yan etkisiyle maskelenmesidir. Terapötik etki, güvenilir ve uygun embolizan ajanların eksikliği nedeniyle de sınırlanmaktadır. Tümörün infiltratif natürde hipovasküler, çok büyük ya da çok küçük olması da terapötik etkiyi sınırlayan diğer unsurlardır (17,18).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji ünitesinde TAKE tedavisi uzun yıllardır uygulanmaktadır. Bu tedaviden yararlanan ve kayıtlarına ulaşılabilen hastalarımızda tedavinin etkinliğini sorgulayan bu çalışmanın amacı; tümörün boyut, sayı ve karaciğerde kapladığı % alanın, karaciğer fonksiyon rezervinin, tümör Okuda evresinin, TAKE işlemi öncesi serum aspartat aminotransferaz (AST), alfafetoprotein (AFP) değerlerinin, portal vende tromboz varlığının, kullanılan farklı embolizan ajanların, TAKE işlemi tekniğinin, postemboliktomi sendromu (PES) ve diğer komplikasyonların, etiyojünün, TAKE işlemi sonrası tümör yanıt tipinin, lipiodol tutulum tipinin, hasta cinsiyeti, ek hastalık varlığı ve yaşlarının, TAKE işlem sayısının sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

3. GENEL BİLGİLER:

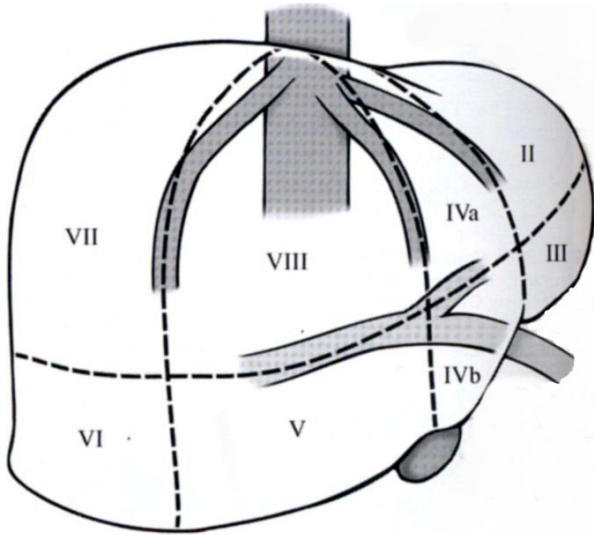
3.1. KARACİĞER ANATOMİSİ:

Karaciğer abdomende sağ üst bölümde yer alır ve vücuttaki en büyük organdır. Normal ağırlığı yetişkinlerde ortalama 1500 g'dır (19). Transvertikal uzunluğunun üst sınırı 15 cm'dir. Karaciğerin diyafragma ile komşu konveks yüzüne fasya diyafragmatika ve iç organlar ile komşu konkav visseral yüzüne fasya ventralis denir. Önde bu iki yüzün birleşim yerine margo inferior adı verilir. Diyafragmatik yüzün büyük bölümü periton ile örtülü ve serbesttir. Periton ile örtülü bu bölüm falsiform ligament aracılığı ile diyafragmaya bağlı iken diyafragmatik yüzün arkaya bakan ve area nuda olarak adlandırılan peritonsuz bölümü fibröz doku aracılığı ile diyafragmaya yapışıktır. Visseral yüz iç organlar ile komşu olan yüzüdür. Bu komşuluklar sağ böbrek, çıkan kolon, vena kava inferior ve mide ilelerdir. Karaciğerin büyük bölümü peritonla kaplı iken safra kesesi fossası, vena kava sulkusu, lig.teres ve lig.venozum fissürleri, porta hepatis ve area nuda peritonsuz karaciğer bölümleridir (20). Karaciğerde interlobar fissür, lig. terese ait fissür ve lig. venozuma ait fissür olmak üzere üç adet fissür vardır. Karaciğer diyafragmanın alt yüzüne ve karın ön duvarına 6 bağ aracılığı ile tutunur. Karaciğer ayrıca peritoneal bir yapı olan omentum minus aracılığı ile mide ve duodenuma bağlıdır (20). Karaciğer sağ, sol ve kaudat lob olmak üzere üç loba ayrılır. Sağ lob safra kesesi fossası ile vena kava inferiordan geçen ana lobar fissür tarafından sol lobdan ayrılırken, sağ hepatik ven ile anterior ve posterior segment olarak iki segmente ayrılır. Sol lob ise sol hepatik ven ile medial ve lateral segment olarak yine ikiye ayrılır. Kaudat lob karaciğer posteriorunda yer alır ve vena kava inferiora drene olur. Posteriorıda vena kava inferior ile komşuluk gösterirken anteriorıda lig. venozum yer alır (21,22,23).

Yukarda tanımlanan anatomik ayrımlar daha çok morfolojik özelliklere göre yapıldığından ve internal vasküler ve bilier anatomiye tam olarak yansıtamadığından cerrahlar açısından önemi azdır. Modern segmental hepatik anatomi 1957 yılında Couinaud tarafından tanımlanmıştır (24).

3.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi:

Karaciğer sekiz segmente ayrılır (Şekil 1). Segmentler, üçü longitudinal ve biri transvers olmak üzere dört düzlemde tarif edilir. Sağ, orta ve sol düzlemler sırası ile sağ, orta ve sol hepatik venlere paralel uzanır. Düzlemler venakavainferiordan (VKİ) öne doğru ışınal tarzdadır. Sol longitudinal düzlem yaklaşık sagittal planda, sağ longitudinal düzlem yaklaşık koronal planda yönelirken, orta longitudinal düzlem yaklaşık iki plan arasındadır. Transvers düzlem sağ ve sol portal pediküllere paraleldir ve yaklaşık aksiyal planda yönelir. Kaudat lob segment I olarak adlandırılır. Daha sonra numaralama sol lob lateral segmentten başlar (segment II ve III), sol lob medial segmentte ilerler (segment IV) ve daha sonra sağ lobda segmentler saat yönünde numaralanır (segment V'den VIII'e doğru). Segment IV, IVa (transvers düzlemin kranialinde) ve IVb (transvers düzlemin kaudalinde) olarak iki alt gruba ayrılır. Segment II ve III sol longitudinal düzlemin medialinde, segment IV a ve IVb orta ve sol longitudinal düzlemin arasındadır. Segment V ve VIII orta ve sağ longitudinal düzlemin arasında, segment VI ve VII sağ longitudinal düzlemin lateralindedir. Segment II, IVa, VII ve VIII transvers düzlemin kranialinde yer alırken segment III, IVb, V ve VI ise kaudalinde yer alır (25,26,27).



Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi

3.1.2. Hepatik Arter:

Normalde çöliak arter sol gastrik arteri verdikten sonra ana hepatik ve splenik arter olarak iki dala ayrılır. Ana hepatik arter ise gastroduodenal arteri verdikten sonra hepatik proper arter adını alır ve porta hepatis'te sağ ve sol hepatik arter dallarına ayrılır, bazen orta hepatik arter dalını da verir. Orta hepatik arter sağ ya da sol hepatik arterden de çıkabilir. Standart hepatik arteriyel anatomi normal popülasyonda %55 oranında izlenirken hepatik arter orjinleri %45 oranında ana hepatik arter dışından kaynaklanır (Şekil 2). Bu kaynaklar çöliak, superior mezenterik, sol gastrik ve gastroduodenal arterler ile direk abdominal aorta olabilir (28). Hepatik arter safra yollarına, safra kesesine (sistik arter), mideye (sağ gastrik arter) ve falsiform ligamana (falsiform ligamentel arter) dallar verir (29). Sistik arter sağ hepatik arterden ayrılır ancak varyasyonları vardır. Sağ gastrik arter proper hepatik, sol hepatik ve sağ hepatik arterden orjin alabilir. Sol gastrik arter ile anastomozlar yapar ve sol gastrik arter oklüzyonunda kollateraller gelişir. Karın ön duvarında inferior ve superior epigastrik arterler ile anastomoz yapar.

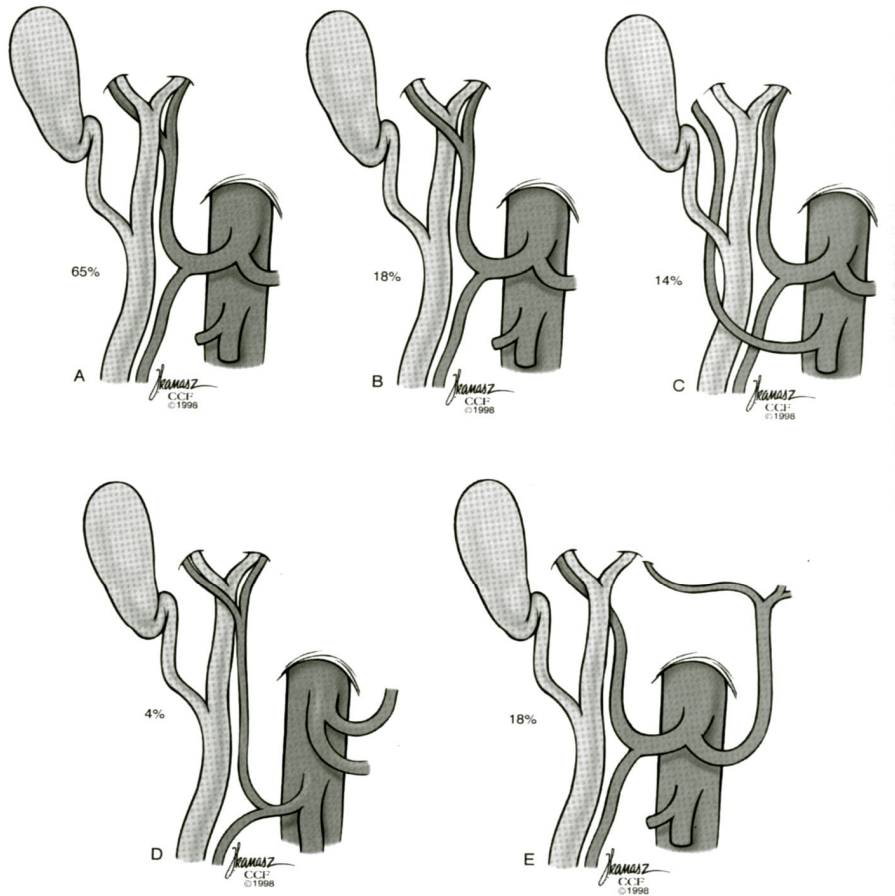
Safra yollarının beslenmesi büyük oranda arteriyel yollardır ve arteriyel yetmezlik çoğunlukla iskemi ile sonuçlanır. Safra yolları cerrahisi, hepatik arteriyel infüzyon kemoterapisi, TAKE ve karaciğer transplantasyonu sonrası görülen bilier skleroz ve striktür gelişiminde patolojik mekanizma bilier iskemidir. İntrahepatik safra yollarının arteriyel akımı hepatik arterlerden sağlanırken, ekstrahepatik safra yollarının akımı değişiktir ve çoğunlukla gastroduodenal arter ile olur.

Arteriyoportallı komünikasyonlar, sinüzoidler (transsinüzoidal), portal ven vasa vasorumları (transvasal), safra yolları (transpleksal) ve hepatik arterioller ile portal venüller arasında olmak üzere dört farklı bölgede izlenebilir. Transsinüzoidal komünikasyon postsinüzoidal blok (alkolik siroz ve Budd-Chiari sendromu) varlığında gelişir. Transvasal komünikasyon (portal venin arteriyel vasa vasorumları ile portal ven lümeni arasında) portal ven lümeni içine doğru büyüyen ve metastaz yapan hepatoma vakalarında izlenir. Transpleksal komünikasyon ise safra yolları etrafında yer alan venöz vasküler pleksuslar ile portal ven dalları arasında yer alır. Arteriyoportallı şantların fizyolojik fonksiyonları henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (30).

Popülasyonda hepatik arter varyasyonları oldukça sıktır (ortalama %45). En sık karşımıza çıkan hepatik arter orijin varyasyonları (11) ise;

1) Sağ hepatik ve orta hepatik arter ana hepatik arterden çıkarken sol hepatik arterin sol gastrik arterden orjin alması (% 10-12).

- 2) Orta ve sol hepatic arter ana hepatic arterden orijin alirken sag hepatic arterin SMA'den ayrilmasi (% 4).
- 3) Sag, sol ve orta hepatic arterler ana hepatic arterden koken alirken, aksesuar sol hepatic arterin sol gastrik arterden ayrilmasi (% 8).
- 4) Sag, sol ve orta hepatic arter orjinleri ana hepatic arter iken aksesuar sag hepatic arter orjinini SMA' den almasi (% 6).
- 5) Sag, sol ve orta hepatic arterin SMA'den ayrilmasi (%2.5).



Şekil 2: Hepatik arter varyasyonları (31)

3.1.3. Portal Ven:

Portal ven (maksimum 1.5 cm çapında, ortalama 7 cm uzunluğunda) total hepatic kan akımının yaklaşık % 75-80'nini karşılayan (hepatic arter % 25-30), gastrointestinal trakt, dalak ve pankreasın venöz dönüşünü sağlayan, valvleri olmayan özel bir vendir. Splenik ven ile superior mezenterik venin pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşur

ve hepatoduodenal ligament içinde oblik seyredip hepatic hilusta karşıya geçerek hepatic arter ve safra yolu arkasında yer alır.

Portal ven karaciğerde hepatic arter dalları ile birlikte aynı yönde uzanır ve beraber seyrettiği arterle birlikte vena santrale açılır. Portal venin ekstrahepatic dalları posterior superior pankreatikoduodenal, koroner (sol gastrik), sağ gastrik ve sistik venlerdir. Pankreatikoduodenal venler duodenum ve pankreas başını drene ederler ve portal ven proksimal bölüme açılırlar. Fonksiyonları superior mezenterik ven oklüzyonunda görülür. Portal hepaticte portal ven sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır. Sağ dal sağ hepatic lobda anterior ve posterior lobları, sol dal ise sol lob hepatic lobda medial ve lateral segmentleri besleyen segmental dallara ayrılır. Karaciğer segmentleri arasında portal venin segmental dalları arasında anastomoz yoktur.

Safra yolu duvarında iki vasküler tabaka vardır. İç submukozal tabaka kapiller pleksustur ve dışta bulunan adventisyal venöz pleksusa drene olur. Safra yolları etrafında adventisyal venöz pleksus ile geniş venöz pleksuslar arasında anastomozlar vardır. Bunlara peribiliyer venöz pleksus adı verilir ve hepatoduodenal ligament içindeki ve pankreas başı çevresindeki venlerle anastomoz yaparlar (28). Bu anastomozlar portal ven oklüzyonunda kollateral vasküler yapılar olarak karşımıza çıkar ve portal kavernomatöz transformasyon olarak bilinir.

3.1.4. Hepatic Venler:

Genel popülasyonda sağ, orta ve sol olmak üzere üç ana hepatic ven izlenir. Hepatic venler lobüler sinüzoidlerden ayrılan vena santrallerin birleşmesi ile oluşurlar. Valv içermezler ve vena kava inferior'a (VKİ) drene olurlar. Sağ hepatic ven sağ hepatic lobu drene eder ve en geniş vendir. Sağ lob anterior ve posterior segmentleri arasında yer alır ve VKİ sağ-posterior duvarına açılır. Orta hepatic ven sağ hepatic lob ve sol lob medial segmenti arasında yer alır ve VKİ'a açılmadan önce sol hepatic ven ile birleşir. Sol lob medial segment ile sağ lobu drene eder. Sol hepatic ven ise sol hepatic lob medial ve lateral segmentleri arasında yer alır ve sol lob lateral segmenti drene eder. Orta hepatic ven ile birleşerek VKİ'un posterior duvarına ortak bir turunkus halinde açılır. Hepatic ve portal ven anjiyografik ayrımı akım yönüne göre yapılır. Hepatic venlerde akım sağ atriuma doğru iken portal venlerde sinüzoidlere doğrudur (30,32).

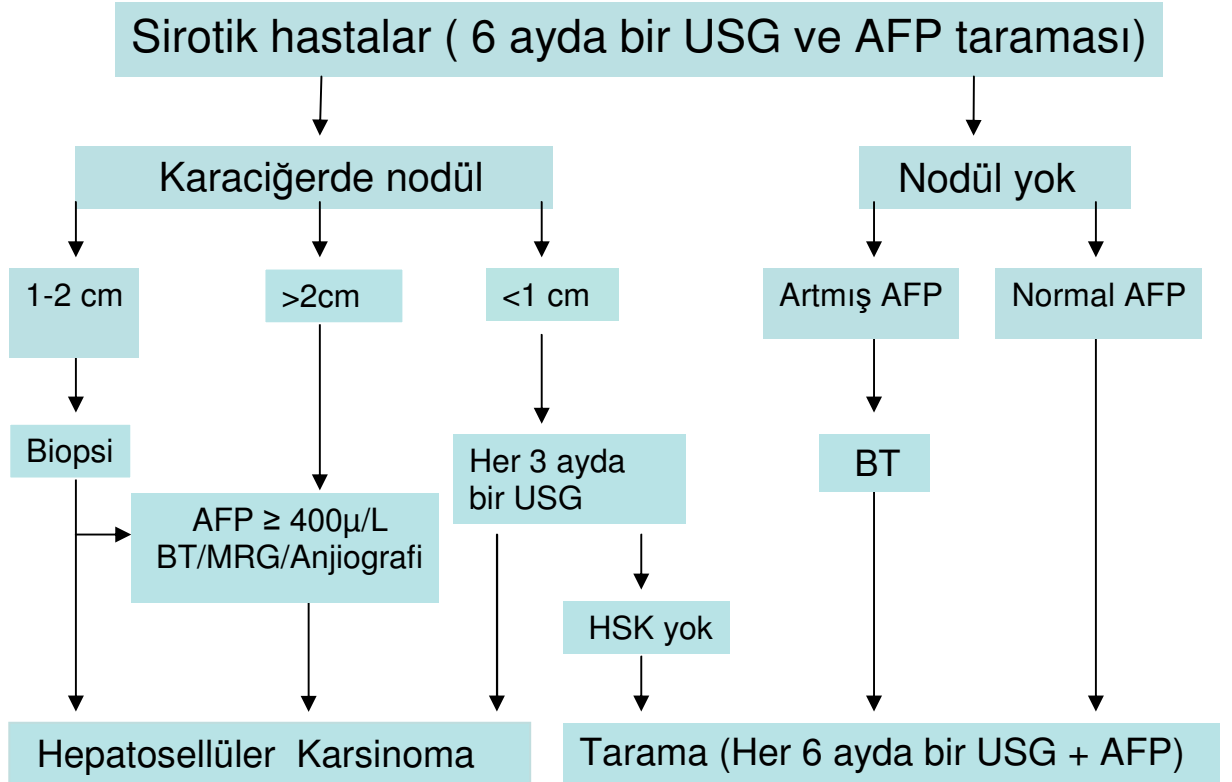
3.2. KARACİĞER HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA KARACİĞERİN GÖRÜNTÜLENME YÖNTEMLERİ

Karaciğer benign ya da malign bir çok hastalığın sıkça gözlendiği bir organdır. Son yıllarda teknolojiye meydana gelen hızlı gelişmeler karaciğer hastalıklarında radyolojiden beklentileri tümüyle değiştirmiştir. Benign kitleler çoğunlukla tedavi gerektirmez; ancak bu kitlelerin benign olduğunun ispatı ve özellikle ekstrahepatik yerleşimli malign bir odak varlığında metastazlardan ayrımı gerekmektedir. Ayrıca malign kitlelerde karaciğerde yer kaplayan kitle sayısı ile kitlenin boyut ve lokalizasyonunun; ayrıca ekstrahepatik kitle varlığının doğru olarak önceden belirlenmesi hem tümörün evrenmesini, hem de tedavi seçimini doğrudan etkileyen bir durumdur (33,34,35). Günümüzde Avrupa Karaciğer Çalışma Grubunun (EASL) hazırladığı sirotik hastalarda KHK tanı kriterleri ve tarama şeması kullanılmaktadır (2) (Şekil 3). Sebebi ne olursa olsun tüm siroz hastaları ve nonsirotik hepatit B taşıyıcıları için tarama amaçlı görüntüleme gereklidir. Bu durum hastaların yaşına, etnik kökenine (hepatit B hastalarında) ve tedaviye uygunluğuna göre değerlendirilebilir.

Tarama 6-12 ay aralıklarla ultrasonografiyle yapılabilir (36,37). AFP değerleriyle taramanın duyarlılık ve spesifitesi düşüktür. Anormal tarama sonuçları ortaya çıkan hastalarda BT veya MRG ya da her ikisiyle birden ileri bir inceleme yapılmalıdır. Boyutları 1-2cm arası olan lezyonlarda karaciğer biyopsisi önerilir (2). Bu tetkikler sonucunda tanının desteklenememesi KHK olmadığı anlamına gelmez. Yapılan tetkikler yetersiz duyarlılıkta olabileceğinden kısa aralıklarla radyolojik izlem ve olasılıkla biyopsi gereklidir.

Klinik uygulamada anahtar noktalar:

1. KHK yönünden riskli hastalara tarama öner.
2. Taramada 4-12 ay aralıklarla ultrasonografi öner.
3. Küçük KHK tanısında en az iki radyolojik tetkikte tipik vaskülaritenin gösterilmesi ya da karaciğer kitlesi olan hastada 400 µ/L'den fazla AFP değerinin olması ya da biyopsi sonucunun KHK ile uyumlu olması gereklidir.
4. Karaciğer hücreli kanser açısından tetkik sonuçlarının negatif olması hastalığın bulunmadığı anlamına gelmemelidir. Bu durum sadece yapılan tetkiklerin tanıyı doğrulamada yetersiz duyarlılıkta olduğu anlamını taşımaktadır (38).



Şekil 3: Sirotik hastalarda tarama protokolü (Avrupa Karaciğer Çalışma Topluluğu “EASL”) (2).

Karaciğer patolojilerinde tanısal amaçlı görüntüleme yöntemleri:

1. Direk batın grafisi
2. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi
3. Bilgisayarlı Tomografi
4. Magnetik Rezonans Görüntüleme
5. Radyonüklid Görüntüleme
6. Anjiyografi

3.2.1. Direk Batın Grafisi:

Vücuttaki en büyük solid organ olan karaciğer direk abdominal radyogramlarda su dansitesinde izlenir. Karaciğer dış konturlarını, komşu dokular (sağ akciğer-sağ hemidiyafram, lateral kenar boyunca uzanan properitoneal yağ dokusu, sağ böbrek, posterior kenar boyunca uzanan ekstraperitoneal yağ dokusu) ile sağ lob arasındaki kontrast farkı ortaya çıkarır. Klinik olarak muayene sırasında palpe edilen karaciğer alt kenarı direk grafide izlenemez. Karaciğer sol lobu hem küçük olması hem de orta hatta

omurganın olması nedeni ile direk radyogramlarda daha az oranda izlenir. Bununla birlikte midede bulunan hava nedeni ile dış kenar indirek olarak izlenebilir.

Hepatomegali: Karaciğer boyutunun değerlendirileceği filmlerde diyafragma ve simfizis pubis mutlaka grafi içinde olmalıdır ve belirgin hepatomegali bu filmlerde kolaylıkla gözlenir. Karaciğerde yer kaplayan kitle lezyonları ancak komşu diyaframda ve karaciğer konturlarında belirgin deformite oluşturuyorsa direk grafide kitleden şüphe edilir.

Gaz: Operasyon sonrası dönemde (10 güne kadar), subfrenik abseler ile karaciğer içi abselerde izlenir. Ayrıca biliyer sistemdeki veya portal ven dallarındaki havada tespit edilebilir.

Kalsifikasyon: Hidatik kistlerde, hepatomalarda, bazı tür metastazlarda, yaşlı abseler ile granülomlarda izlenebilir.

Radyodansitede jeneralize artış: Hemokromatozis ve thorotrast enjeksiyonları sonrasında izlenir. Ayrıca lipiodol ve sitotoksik ilaçların kullanıldığı selektif embolizasyonlardan sonra da izlenebilir (39).

3.2.2. Ultrasonografi (US) ve Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

KHK'da US bulguları farklılık gösterebilir. US tetkikinin kalitesi kullanıcı bağımlıdır. Küçük bir karaciğer kitlesi kolaylıkla gözden kaçabilir bu nedenle tüm karaciğer alanları dikkatle incelenmelidir. Küçük KHK'lar homojen bir hiperekojenitede olabilir ve hemanjiomu taklit edebilir. Bu durum tümör içerisindeki fazla yağlanmaya bağlıdır. Küçük KHK'lar hipoekoik olduğu gibi, boyutça büyük olanlarda genelde mikst bir ekojenite sergilerler. Riskli hasta grubunda KHK taraması US tetkiki ve serum AFP düzeyi takibi ile yapılabilir. Ancak sirotik karaciğerde lezyon tespitinde US'nin duyarlılığı sınırlıdır. Vasküler invazyon ise renkli Doppler US ve B-mod US ile yeterli derecede değerlendirilebilir. Hepatik, portal venlerde ve VKİ'da tümör trombüsü araştırılır. Portal venöz invazyon daha sık olmakla birlikte hepatic venöz invazyonun KHK için seçiciliği daha yüksektir (40). RDUS'da karaciğer kitlelerinin vasküler paternleri, tümör nodülünün çevresinde ağ şeklinde kanlanma görülmesi "basket" patern, tümör içerisinde dallanan vasküler yapıların görülmesi "tümöral vaskülarite paterni", tümör santralinde yamalı veya noktasal leke şeklinde kanlanma görülmesi "spot patern" ve dilate bir portal ven dalının tümör nodülünün etrafında dolanarak gitmesi "detorsiyone patern" şeklinde tanımlanmıştır. İlk iki paternin KHK'larda, spot paternin

hemanjiyomlarda, detorsiyone paternin ise metastazlarda görüldüğü bildirilmiştir (41). Bir diğer çalışmada ise, karaciğerin belirli solid tümörlerine özgün kesin bir kanlanma paterni belirlemenin çoğu zaman güç olduğu vurgulanarak, tümör içi vaskülarizasyonun olduğu (basket, tümöral vaskülarite ve spot paternler) ve olmadığı (detorsiyone patern ve avaskülarizasyon) şeklinde iki patern belirtilmiştir. Aynı çalışmada basket ve tümöral vaskülarite paternlerinin sıklıkla KHK'larda (%76) izlendiği ancak, metastazlarda da azımsanmayacak oranda (% 33) görüldüğü bildirilmiştir (42). Doppler spektral analizlerinin karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanımı birçok çalışmada incelenmiştir. Pik sistolik hız değerinin birincil/sekonder malign hepatik lezyonların ayırımında yararlı olmadığı, ancak malign hepatik lezyonların hemanjiyomlardan ayırımında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (42,43,44,45). Gonzalez ve ark. ise karaciğer kitlelerinin benign-malign ayırımında, Doppler US'de elde edilen vasküler morfoloji (arteryel ve/veya venöz akım) ve vasküler patern özelliğinin, spektral Doppler ölçütlerinden daha faydalı olduğunu bildirmişlerdir 46. Bununla birlikte, 60 cm/s'den daha yüksek pik sistolik hız değerinin maligniteyi gösterdiği, ancak malign lezyonların çoğunda pik sistolik hızın bu değer altında kaldığı ve benign lezyonlardan elde edilen spektral değerlerle çakıştığı belirtilmektedir. Bu nedenle benign ve malign lezyonların ayırımında spektral ölçütlerin genellikle yararlı olmadığı vurgulanmıştır (46,47,48). Numata ve ark. çalışmalarında 40 cm/sn ve üzerindeki pik sistolik hız değerlerinin malign hepatik lezyonları hemanjiyomlardan ayırmada kullanılabileceği ancak duyarlılık ve doğruluk oranlarının (duyarlılık %67, özgüllük %91, doğruluk oranı %71) nispeten düşük olduğu belirtilmektedir (47). Rezistif indeksin ayırıcı tanıya herhangi bir katkısının olmadığı bildirilmiştir.

3.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

3.2.3.1. Kontrastsız BT:

Kontrastsız BT incelemesi genelde kullanılan kontrast maddelere karşı allerji hikayesi olan hastalar ile parankimal böbrek patolojisi olan hastalarda yapılır. Kontrastsız incelemede karaciğer içi vasküler yapılar ile safra yolları parankime göre daha düşük atenuasyonda izlenir ve parankimde yer alabilecek fokal lezyonlar ile kolaylıkla karışabilir. Hipervasküler tümör metastazları (karsinoid, pankreasın endokrin tümörleri, meme kanseri ve sarkomlar) ile kalsifikasyon ve hemorajilerin tespitinde oldukça

faydalıdır. Ayrıca transarteriyel kemoembolizasyonda kullanılan lipiodolün karaciğerde tespit edilmesinde son derece faydalı bir yöntemdir (49,50). Kontrastsız incelemelerde KHK karaciğer parankimine göre çoğunlukla hipodensdir. Yaklaşık %12 vakada izodens lezyon görülür. Bu durumda kontur bozukluğu tanıya yardımcı bir bulgudur. % 2-5 vakada kalsifikasyon görülebilir (51). Hemoraji sonrası hiperdens odaklar izlenir. Nadir olarak yağlı metaplazi ile uyumlu düşük dansitede (-10 HU) alanlar izlenebilir (52).

3.2.3.2. Kontrastlı BT:

Kontrast madde enjeksiyonu otomatik enjektörler kullanarak bifazik ya da monofazik olarak yapılabilmektedir. Monofazik enjeksiyonda bir saniyede belli miktardaki kontrast madde sabit bit hızla verilirken (2ml/sn), bifazik enjeksiyonda başlangıçta belli miktar kontrast madde hızlı bir şekilde enjekte edilir; geri kalan kontrast madde daha düşük bir hızla enjekte edilir (örneğin 40 ml' lik bir kısım 5 ml/sn hızla, geri kalan kısım ise 1 ml/sn hızla enjekte edilir). Kitle saptanmasında monofazik enjeksiyonun bifazik enjeksiyondan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Aynı hacimdeki kontrast maddenin daha hızlı enjeksiyonu veya aynı enjeksiyon hızı ile daha fazla hacimde kontrast maddenin enjekte edilmesi karaciğer boyanmasını artırır (53,54,55). Hem iyonik hemde noniyonik kontrast maddeler hepatik BT'de kullanılabilir ancak iyonik kontrast maddelerin yan etkilerinin daha fazla olması nedeni ile günümüzde non-iyonik kontrast maddeler incelemelerde sıklıkla tercih edilmektedir. Spiral BT'nin hızlı görüntüler elde etmesi nedeni ile karaciğerde ilki arteriyel faz, ikincisi portal venöz faz ve üçüncüsü geç/denge fazı olmak üzere değişik fazlarda incelenebilmesine ve kitle karakterizasyonuna olanak sağlamaktadır (56,57,58,59,60). Karaciğer kanlanmasının % 75-80'i portal, % 20-25'i ise hepatik arter yolu ile olurken karaciğer tümörleri ise %90-95 hepatik arter yolu ile beslenirler (56,57,61). Bifazik ya da trifazik kontrastlı BT incelemesinde lezyon belirginleşmesini artıran iki farklı pencere ortaya çıkar. Arteriyel fazı oluşturan kontrast madde enjeksiyonunun ilk 20-30 saniyesi süresince hipervasküler tümörler, bu dönemde daha az boyanan karaciğer parankimine göre hiperdens izlenir. 30-50. saniyeler arasında portal dolaşımdan büyük miktarda kontrast maddenin taşınması ile karaciğer parankiminde belirgin kontrastlanma olur ve lezyonlar izodens hale gelebilir (61). Bifazik veya trifazik kontrastlı incelemeler fokal nodüler hiperplazi, hepatik adenomlar, karaciğer hücreli karsinomlar ve hipervasküler metastazlarda (renal hücreli karsinom, meme kanseri, pankreasın endokrin tümörleri, karsinoid tümör, sarkomlar,

tiroid kanseri ve melanom gibi) sıkça kullanılır (56,57,61). Karaciğerdeki lezyonları en iyi şekilde ortaya çıkarmak için tavsiye edilen kontrast madde miktarı ve verilmiş süresi şöyledir: Monofazik incelemelerde 100-180 ml kontrast madde 1-1.5 ml/sn hızla, bifazik incelemelerde ise önce 50-90 ml kontrast madde 1.5-2.5 ml/sn hızla, daha sonra 90-130 ml kontrast madde 1 ml/sn hızla verilmelidir. İncelemeye enjeksiyona başladıktan yaklaşık 45 sn sonra başlanmalıdır (scan delay-gecikme zamanı) (62). KHK'lar BT'de üç değişik paternde izlenirler. Bunlardan en sık karşımıza çıkan soliter ya da multipl kitle lezyonları şeklinde olanlardır. Yaklaşık % 5 vakada ise hepatik parankime infiltrasyon gösteren lezyonlar şeklinde (diffüz ya da masif tip) karşımıza çıkar. KHK'lar hipervasküler tümörler olmasına rağmen kontrast madde enjeksiyonu sonrasında heterojen olarak kontrast tutarlar ancak çevre karaciğer parankimine göre hipodens izlenirler. Kontrastlanmanın az olduğu alanlar nekroz ya da hemoraji alanlarıdır. %11-40 vakada ana portal ven trombozu BT ile gösterilebilir (51).

3.2.3.3. Anjio-BT Görüntüleme:

Metastazlar ile nadiren birincil malign neoplazmi olan hastalarda morbidite ve maliyeti azaltmak amacıyla gereksiz bir operasyonu önlemek için yapılır. Bu amaçla cerrahi öncesinde lezyonların tam sayısı, yaygınlığı, vasküler yapılarla ilişkisi ve tümör sınırının tam olarak bilinmesi gerekmektedir. Son 10 yılda parsiyel hepatik rezeksiyon öncesi hastaların değerlendirilmesinde BT-hepatik arteriyografi ve BT-arteriyel portografi tercih edilen incelemeler haline gelmiştir (57,63). BT-hepatik arteriyografide ana hepatik arter yoluyla kontrast maddenin selektif enjeksiyonundan 3-5 sn sonra BT incelemesi yapılır. Karaciğer hücreli karsinomlar homojen veya heterojen tarzda opaklaşırken, metastazlar genellikle halkasal tarzda opaklaşır. Nontümöral lezyonlar ise genelde homojen ya da üniform opaklaşma gösterirler (64,65,66). BT-arteriyel portografi superior mezenterik arter veya splenik arterin selektif kateterizasyonu sonrasında portal venöz fazda karaciğerin BT ile incelenmesidir. Hepatik tümörler genellikle normal boyanan karaciğer parankimi içerisinde kontrastlanmayan hipodens alanlar şeklinde izlenirler (67,68,69). Fokal hepatik neoplazmların saptanmasında en sensitif görüntüleme yöntemidir. Sensitivite oranı %81-91'dir (68,70,71,72,73). Bu nedenle BT-arteriyel portografinin birincil rolü birincil ya da metastatik lezyonu olan parsiyel hepatektomi adayları hastalarda cerrahi öncesi görüntülemedir.

Kontrast maddenin selektif anjiyografik yoldan verilmesi ile yapılan üçüncü BT - anjiyografi yöntemi de Lipiodol-BT'dir (57,61). Hepatik arter yolu ile 5-20 ml lipiodol enjeksiyonu yapılır ve enjeksiyondan 7-14 gün sonra karaciğer BT incelemesi yapılır. Lipiodol normal karaciğer dokusunda Kupffer hücreleri ve lenfatikler tarafından bir hafta içerisinde temizlenmesine rağmen karaciğer hücreli karsinom ya da metastatik nodüller içerisinde aylarca tutulur. Böylece sirotik karaciğer parankimindeki bu odaklar kolayca tespit edilebilir (57,61,74,75). KHK tanısında lipiodol-BT'nin duyarlılığı %97.1, özgülüğü %76.9 ve doğruluğu %83.3 olarak bildirilmiştir (74,75,76,77). Lipiodol BT'nin bazı sınırlamaları da vardır. Lipiodolün selektif tutulumu temel olarak karaciğer hücreli kanserlerin hipervasküler olmasına dayandığından küçük, avasküler, nekrotik ya da fibrotik karaciğer hücreli kanser tipleri atlanabilir. Ayrıca benign lezyonlarda fokal inflamasyon ya da arteriyoportal şantların olduğu durumlarda da lezyonda lipiodol tutulumu bildirilmiştir. Önceden perkütan etanol enjeksiyonu yapılan hastalarda gelişen vasküler hasar nedeni ile lipiodol-BT'nin tanısal değeri azalmaktadır.

Lipiodolün terapötik etkisinden TAKE'de yararlanılır. Lipiodol selektif olarak karaciğer hücreli kanser odakları tarafından tutulduğundan, bu madde radyoaktif iyot ya da lipofilik kemoterapötik ajanların tümör odakları içerisine taşınmasında rol almaktadır. Transarteriyel kemoembolizasyon sonrası yapılan BT incelemeleri tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadır.

3.2.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Karaciğer parankim intensitesi T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde homojen olarak izlenir. Karaciğer T1 ağırlıklı görüntüde orta derecede sinyal intensitesi gösterir. T1 ağırlıklı görüntüde karaciğer pankreas ve kasa göre izointens, böbrek ve dalağa göre hiperintensdir. T2 ağırlıklı görüntüde karaciğer düşük sinyal intensitesinde izlenir ve intensitesi kasa benzer, böbrek ve dalağa göre belirgin düşük sinyal intensitesinde izlenir. Dalağın parankim intensitesi T1 ve T2 ağırlıklı görüntüde bir çok neoplastik lezyona benzediğinden dalak, karaciğer metastazlarının belirlenmesinde en önemli dayanak noktasını oluşturmaktadır.

Karaciğer içi vasküler yapılar spineko MRG'de ayrıntılı olarak izlenebilir. Aksiyel plan vasküler yapıların değerlendirilmesinde ve anatomik markerlerin belirlenmesinde diğerlerine üstündür (22,78). Rutin spineko görüntülerde normal akıma sahip vasküler yapılar sinyalsiz olarak karşımıza çıkarken, yavaş akım T2 ağırlıklı görüntüde artmış

sinyal intensitesi olarak gözlenir. İntrahepatik safra yolları T2 ağırlıklı görüntüde proksimal bölümde ve porta hepatiste yüksek sinyal intensitesinde tübüler yapılar şeklinde izlenir.

MRG' de multiplanar görüntüleme yapılabilir. Aksiyel plan anatomik yapıları ve intrahepatik kitle lezyonlarını ayrıntılı olarak gösterir. Karaciğer ya da sağ böbrek, surrenal ve hemidiyafragma ile ilişkili abdominal kitlelerde sagittal ve koronal görüntüler yardımcıdır.

Karaciğer hücreli kanser yönünden kuşkulu karaciğer lezyonlarının karakterizasyonu ve benign lezyonlardan ayırıcı tanısında MRG etkin bir yöntemdir (79). T2 ağırlıklı görüntüler lezyonların tespitinde T1 ağırlıklı görüntülere göre daha üstündür (22). T2 ağırlıklı sekanslarda çoğunlukla hiperintens olarak izlenen KHK odakları daha iyi değerlendirilebilir (80,81). Yağ supresyonu ile normal karaciğer parankimi ve tümör arasında yüksek intensite farkı elde edilir. İntravenöz yoldan verilen gadolinium kitlelerin daha iyi ortaya konmasını sağlar. T1 ağırlıklı sekanslarda KHK içeriğindeki yüksek su yüküne bağlı olarak longitudinal relaksasyon zamanındaki artış nedeniyle hipointens olarak izlenirler. T1 hiperintensitesi lezyondaki steatoza ya da bakır birikimine bağlı olabilir. İntravenöz gadolinium enjeksiyonu sonrası lezyonların karakterizasyonu daha iyi yapılabilir. MRG duyarlılığı tümör boyutuyla doğru orantılıdır. 2cm'den büyük tümörlerin tesbitinde duyarlılık %95 olmaktadır. Ancak 2cm'den küçük lezyonlarda bu oran %30'a düşmektedir (80). MRG'nin KHK tanısındaki etkinliği BT ile benzerdir. Ancak MRG tümöral lezyonun iç yapısını, sınır özelliklerini, kapsul yapısını ve vasküler yapılarla olan ilişkisini göstermede daha yararlıdır (80). MRG'nin önemli kullanım amaçlarından biri de hemanjiom ayırıcı tanısı yapmaktır. (82). İzoeoik ya da karaciğer dom yerleşimli tümörlerin tesbitinde MRG ve BT'nin US'ye üstünlüğü vardır (83). MRG'de kalp, vasküler yapılar ile solunum ve barsak peristaltizmden kaynaklanan artefaktlar sıkça izlenir. Bu artefaktları gidermek için çeşitli teknikler kullanılır. Kalsifikasyonu göstermede ise BT daha üstündür.

3.2.5. Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi (RG):

Radyonüklid Görüntüleme temel olarak karaciğeri etkileyen patolojilerin fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini yansıtır. Anatomik bilgiden çok fizyoloji hakkında bilgi verir. Bu nedenle RG ile radyolojik incelemeler birbirini tamamlar. Karaciğerin sintigrafik incelemesinde Tc-99 sülfür kolloid (SC) kullanılır. İntavenöz enjeksiyonun

ardından kolloid partikülleri fagositoz ile retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından alınır (karaciğer Kupffer hücreleri, dalak sinüzoidleri ve kemik iliği retiküler hücreleri). Enjekte edilen dozun % 80-90'ı karaciğerde, % 5-10'u dalakta, kalanı ise kemik iliğinde tutulur. Standart görüntüleme protokolünde enjeksiyondan 15 dakika sonra karaciğerin 4 yönlü planar görüntüleri alınır. Normalde karaciğer ve dalakta homojen görünüm izlenir. Vaskülarizasyon ya da fagositik aktivitenin bozukluğunda SC uptake kapasitesi bozulur ve normal dokuya göre aktivite tutulmaz. Yer kaplayan fokal lezyonlar multipl ya da soliter fotojenik defektler şeklinde izlenir. Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında RG'nin duyarlılığı 70-85 iken, özgüllük oldukça düşüktür (84,85,86). Günümüzde karaciğer sintigrafisi ağırlıklı olarak fokal nodüler hiperplazi ile karaciğer hücreli adenomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunun dışında en önemli kullanım alanı karaciğer hemanjiomlarında çok yüksek tanı değeri olan eritrosit işaretli incelemelerdir (87).

3.2.6. Hepatik Arteriografi:

Bierman ve ark. 1951 yılında ilk kez selektif hepatik arteriyografi tekniğini tanımlamışlardır. Burada kontrast madde intraarteriyel kateterizasyon ile hepatik artere direk olarak enjekte edilmiştir. 1953 yılında geliştirilen Seldinger kateter tekniğinin tanımlanması, daha sonra film teknolojisindeki hızlı gelişmeler, otomatik enjektörler ve suda eriyen kontrast maddelerin ortaya çıkması ve en önemlisi son yıllarda ortaya çıkan dijital görüntüleme yöntemi hepatik arteriyografinin gelişmesinde ve yaygın olarak kullanılmasında önemli etkenler olmuşlardır. Bugün kullanılan Dijital Subtraksiyon Anjiografi (DSA) görüntü kalitesi, hızlı ve güvenilir uygulama kolaylığı ile karaciğer incelemelerinde kullanılan bir tanı ve bazı durumlarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte non-invaziv görüntüleme yöntemleri (US, BT ve MRG) artan bir şekilde anjiografinin yerini almaktadır (88,89,90). Hepatik anjiografinin tanısal etkinliği tümör boyutuna ve vaskülarizasyonuna bağlıdır (91). Anjiografide KHK'ların büyük bölümü vasküleritesi yüksek tümörler şeklinde izlenirken düşük oranda hipovasküler tümörler görülebilmektedir. Küçük tümörler genelde iyi differansiyedirler ve düşük vaskülarizasyon gösterirler. Bu nedenle HA tekniğiyle gösterilmeleri zordur (92). Beş cm'den küçük tümörler için HA'nin tanısal duyarlılığı %82-93, özgüllüğü %73 ve tanıdaki doğruluğu %89 olmasına karşın bu değerler 2cm'den küçük tümörlerde daha da düşmektedir (92,93). Ana hepatik arter genelde normalden genişken intrahepatik dallarda yer değişikliği izlenir. Kitle içindeki arterler düzenli dağılım göstermezler. Selektif

hepatik arteriografinin arteriyel fazında tümör alanında arteriyel düzensizlik-tortiyoz ve anormal neovaskülarizasyon izlenirken kapiller fazda genelde kitle lezyonu daha belirgin hale gelir. Arteriyovenöz şant sık bir bulgudur. Portal vende şant akımı görülebilir. Portal ven invazyonu ve trombozu tümörlü hastalarda olası bir bulgudur.

Portal ven karaciğerin arteriyel kanlanması yaklaşık % 75-80 civarını karşılamasına rağmen KHK'ların kanlanmasına çok az oranda katılır. Bu nedenle splenoportografi veya arteriyel portografide homojen portal hepatogramda sıklıkla doluş defekti şeklinde indirek kitle bulgusu izlenir. KHK'lar ile alkolik ya da postmelanotik siroz yaklaşık %80 birlikte bulunur. Sirozlu hastalarda arteriyel fazda karşımıza çıkan ileri derecedeki distorsiyon zaman zaman kitle lezyonlarını gizleyecek boyutlara gelebilir. Bunu önlemek için hepatik anjiografi sırasında kontrast madde enjeksiyonundan önce hepatik artere vazokonstriktör ajan enjekte edilir. Vazokonstriktör ajan normal arterlere etki ederken, tümöral arterler etkilenmez ve böylece kitle lezyonu daha iyi boyanır hale gelir (94). Anjiografik tanı asıl olarak tümör boyutuna bağlıdır. Boyutları 1 cm' nin altındaki nodüllerin %45 'i, 1-2 cm nodüllerin %64'ü, 2-5 cm nodüllerin ise %93'ü anjiografi ile tanı alabilmektedir.

KHK kesin tanısı için biyopsi yapılabilir. Biyopsi sıklıkla US ve BT eşliğinde yapılır. Biyopsi ile %80 oranında özgün tanıya gidilirken %20 hastada yanlış negatif sonuç alınabilmektedir. Biyopsi sırasında tümör ekimi, kanama ve tümör rüptürü gibi komplikasyonlar ile asitli hastalardaki teknik güçlükler de akılda tutulmalıdır.

3.3. KARACİĞER HÜCRELİ KANSER:

Karaciğer hücreli kanser karaciğerin en sık görülen birincil tümörüdür. Kronik hepatit B ve C virüsü taşıyıcılarında, alkolik ya da kriptojenik siroz vakalarında hastalığın görülme sıklığı yüksektir. Aspergillus flavus tarafından üretilen aflotoksin B1, thorotrast, genetik faktörler (alfa 1 antitripsin yetmezliği, glikojen depo hastalığı tip 1, hemokromatozis, tirozinemi, hipersitrülinemi) ve androjen kullanımı riski artıran diğer faktörlerdir (22,23,78). Karın ağrısı, karında kitle, kilo kaybı ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk başlıca klinik bulgular iken kanlı asit, akciğere tümör embolisi, sarılık, portal ve hepatik ven obstrüksiyonu daha seyrek izlenen bulgulardır. Alfa fetoprotein (AFP) yüksekliği sıklıkla tabloya eşlik eder. Karaciğer hücreli kanserlerin

çoğu bir veya daha fazla fokal kitle şeklinde gelişir. Fokal kitleler soliter ya da dominant tek kitle etrafında satellit kitleler veya birbirleriyle benzer boyutlarda multipl kitleler şeklinde olabilir.

Ekspansil tümörler histolojik olarak iyi differansiye kanserler olduğundan büyümeleri yavaştır. İnvaziv tümörler ise hızlı büyürler ve az differansiyedirler. Ekspansil tümörlerin iyi sınırlı ve çoğunlukla fibröz bir kapsül ile çevrili olmalarına karşın invaziv tümörler kapsül içermezler ve sınırları net değildir. Kapsülün varlığı ya da yokluğu ayırıcı tanı açısından radyolojik tetkiklerde önemli bir bulgudur. Ancak KHK'lar büyüme paternlerine göre sınıflandırılmazlar. Çünkü bazı KHK'lar hem ekspansil hem de invaziv özellik gösterirler (95,96,97). Karaciğer hücreli kanserlerde internal yapı tümörün büyümesine bağlıdır. Histolojik olarak heterojen yapıdaki tümörler (mozaik patern) septalar ile kompartmanlara ayrılır. Bu görünüm özellikle kapsüllü-ekspansil tip tümörlerde izlenir. Bu birliktelik tümör içinde kız nodüllerin gelişmesine neden olur. Kollajen skar dokusu ve fokal nekrotik dejenerasyon da heterojenitenin nedenlerindedir (98).

Karaciğer yüzeyinden yükselen tümörler karaciğer konturlarında protrüzyona neden olurlar. Tümörler bazen pedinküllü olup karaciğer yüzeyinden dışarıya doğru projeksiyon gösterebilirler. İnternal nekroz alanları özellikle büyük boyutlu tümörlerde geniş boyutta olabilirler. Hemoraji KHK'ların en iyi bilinen komplikasyonudur ve kanama tümör içine ya da peritoneal kaviteye olabilir. Özellikle büyük tümörlerde lezyon içinde yağlı metaplazi alanları saptanabilir. Karaciğer hücreli kanserlerin portal vene invazyon eğilimi hepatic venlere ve safra yollarına invazyon eğiliminden daha sıktır. Vasküler invazyonlar çoğunlukla tromboz ile sonuçlanır (23).

Vaskülaritesi yüksek olan KHK'larda kanlanma aktif proliferasyon alanında belirgin iken fibrozis ve nekroz alanlarında yoktur. Tümör içerisinde izlenen damar yapıları dallanma şeklindedir. Vasküler obstrüksiyon, nekroz ve hemoraji sonucu kitle içerisinde avasküler alanlar gelişir. Arteriyoportall şantlar sık olarak karşımıza çıkar (99). Geç dönemde ekstrahepatik metastazlar oldukça sıktır. Hematojen metastazlar akciğere, srenal bezlere, gastrointestinal sisteme ve kemikleredir. Lenfatik yolla yayılım ise daha çok bölgesel lenf bezleri ile portal hilusadır. Karaciğer hücreli kanserlerin morfolojik özellikleri çok karakteristiktir. Radyolojik tanı açısından tümörün kapsüllü, internal mozaik yapısı, portal ven invazyonu, yağ metaplazisi göstermesi ve siroz ile birlikte olması önemli kriterler arasındadır (95,96). Bazı radyolojik bulgular aynı zamanda prognoz açısından önem taşır. Örneğin kapsüllü kitlelerde cerrahi tedavi tercih edilirken,

kapsülü olmayan kitlelerde transarteriyel kemoembolizasyon daha çok tercih edilir (100). Tanı alan KHK'ların 3/4'ünde ekstrahepatik metastaz saptanmaktadır. Bunlardan en sık olan tümörün lokal yayılımıdır (101). Hastaların çoğu tanı aldığı anda irrezektablir. Lokal yayılım karaciğer kapsülü, pankreas, komşu karın duvarı ve diyafragma, omentum, mezenter ve bölgesel lenf nodlarına olabilir. Uzak metastazlar ise akciğer, lenf bezleri, periton içi organlar, surrenal, kemik ve beyine sık olmaktadır. Lokal olarak oldukça invaziv olan tümörün portal ve hepatik ven invazyonu prognoz açısından oldukça önem taşımaktadır (102).

KHK'da prognozun belirlenmesinde 1984 yılında Okuda ve ark.'nın geliştirdiği sınıflama kullanılmaktadır (103).

Okuda Evrelemesi:

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

Okuda I: Pozitif faktör yok

Okuda II: 1 veya 2 pozitif faktör var

Okuda III: 3 veya 4 pozitif faktör var

KHK prognozu ile karaciğer fonksiyon rezervleri arasında önemli bir bağlantı vardır. Bu fonksiyonların düzeyi puanlanarak prognoza ilişkin sonuçlar çıkarılabilmektedir. Puanlama için geliştirilmiş ve en yaygın kullanılan sınıflama Child sınıflamasıdır. Child A grubu hastalar en iyi prognoza sahipken Child C grubu hastalar en kötü prognozu gösterirler (104).

Child Sınıflaması:

	1 puan	2 puan	3 puan
<i>Serum Albumin</i>	>3.3 gr/dl	2,8-3,3 gr/dl	<2,8 gr/dl
<i>Serum Bilirubin</i>	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
<i>Asit</i>	yok	minimum	masif
<i>Ensefalopati</i>	yok	minimum	var

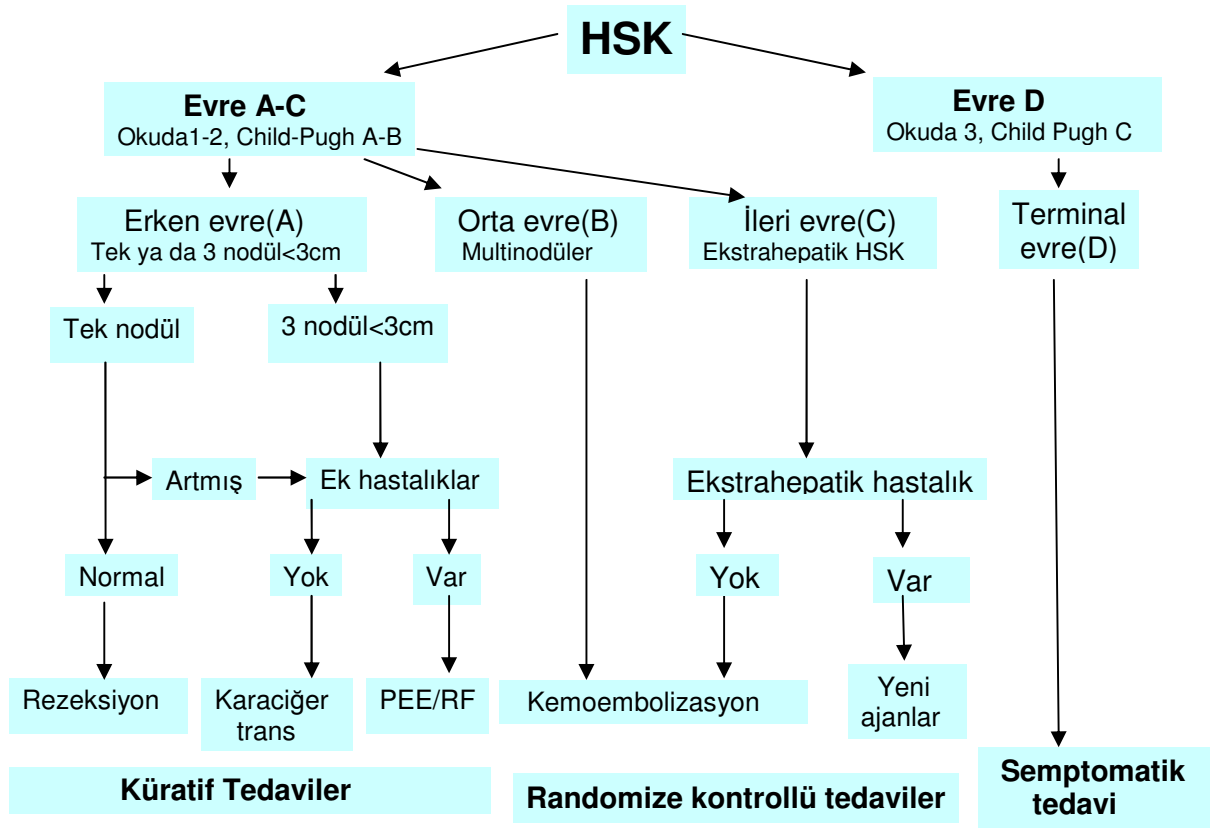
Child A: 5-6

Child B: 7-9

Child C: 10 ve fazlası

3.4. KARACİĞERHÜCRELİ KANSERDE TEDAVİ:

Karaciğer hücreli kanserlerin tedavisinde çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu hastalarda tedavi seçenekleri hastalığın hafif, orta, ileri ve terminal evrelerine göre değişkenlik göstermektedir. Tedavi kararları için geliştirilmiş “Barselona-Karaciğer kanserinde klinik evreleme ve tedavi stratejileri” şemasından yararlanılır. Şema özet olarak şekil 4’te gösterildiği gibidir (3,105).



Şekil 4: Barselona-Karaciğer kanserinde klinik evreleme ve tedavi stratejisi (104,105)

Günümüzde KHK tedavisinde uygulanan tedavi seçenekleri şunlardır:

1. Cerrahi Girişimler

-Tümör rezeksiyonu

-Karaciğer transplantasyonu

2. Transarteriyel Girişimler

-TAKE (Transarteriyel kemoembolizasyon)

-HAİ (Hepatikarteriyel infüzyon)

3. Perkütanöz Girişimler

-PEE (Perkütanöz etanol enjeksiyon)

-Kriyoterapi

- RFA (Radyofrekans ablasyon)
- MKT (Mikrodalga koagülasyon terapisi)
- LİTT (Lazer ile termo terapi)

3.4.1. Cerrahi Tedavi:

Günümüzde karaciğerin birincil ve metastatik tümörlerinde kür için tek şans cerrahi rezeksiyon ve ortotropik karaciğer transplantasyonudur. Bu seçenekler tümörün lokal yayılımı, eşlik eden siroz nedeni ile karaciğer rezervinin yetersiz ve hastaların genel durumlarının bozuk olması nedeniyle hastaların ancak küçük bir bölümünde uygulanabilmektedir. Tanı alan KHK'ların yaklaşık %15-30'unda cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir. Rezeksiyon sonrası rekürrens 1. yılda %22 iken 3. yılda %47'dir. (106,107,108,109). Operabl olup özellikle sirozun eşlik ettiği vakalarda cerrahi mortalite oldukça yüksektir. KHK hastalarında total hepatektomi ve karaciğer transplantasyonu evre I ve II'de iyi bir tedavi seçeneğidir. İleri hepatik yetmezlik, bilobar ve multifokal tümör veya santral yerleşimli tümör hastaları da total hepatektomi ve transplantasyonla tedavi edilmelidirler. Her iki tedavi yönteminde de perioperatif mortalite ve tümör rekürrensi sıktır. Total hepatektomi ve transplantasyon yapılan sirozun eşlik ettiği KHK hastalarında 1 yıllık sağkalım oranı %65-70 iken, bu oran 3 yılda %35-65, 5 yılda % 20 olarak bildirilmiştir (110,111).

3.4.2. Sistemik Kemoterapi:

Doksorubisin ve 5-florourasil sistemik kemoterapötik ajan olarak yaygın kullanılmıştır. Cevap oranının %20'lerden daha az olması, yaşam süresini etkilememesi ve hastalarda toksisiteye sebep olması nedeni ile bu yöntemden lokal tedavi yöntemlerine dönülmesine neden olmuştur (112).

3.4.3. Perkütan Girişimsel İşlemler:

Bu yöntem genellikle perkütan yoldan ve USG eşliğinde tümöre ulaşımı gerektirir (113). Ancak, BT, MRG eşliğinde ya da açık laparotomi ile de yapılabilir. Bu durum işlemin maliyetini artırmakta ve daha yüksek bir morbidite oluşturmaktadır. Tümör nekrozu alkol, asetik asit, yüksek konsantrasyonlu salin gibi kimyasal ajanlar ya da

kriyoterapi, mikrodalga, laser, ve radyofrekans gibi fiziksel ajanlarla sağlanabilir. Perkütan tedaviler cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalara uygulandığından bu iki yöntemi karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır (114). USG eşliğinde PEE tedavisi en yaygın kullanılan, geçerli bir yöntemdir ve diğer yöntemlere göre standardizedir. Özellikle karaciğer fonksiyon testleri bozuk hastalarda hepatik rezervi korumak ve sağlam karaciğer dokusuna zarar vermemek için bu tedavi yöntemi uygun bir seçenektir. Perkutan etanol enjeksiyonunda amaç saf etanolü US ya da BT eşliğinde tümör içine vererek tümör ve komşu parankim dokusunda koagülasyon nekrozu oluşturmak ve tümöral dokunun etkinliğini yok etmektir. Bu yöntem büyüklüğü 3 cm'den küçük ve sayısı üçten az tümörü olan hastalar veya büyüklüğü 5 cm'ye kadar olan tek lezyonlar için uygundur. Üç cm'den küçük tümörlerde yaklaşık %70-80 nekroz sağlanır (115) ve cerrahi rezeksiyonla aynı rekürrens riskine sahiptir. Child A grubu PEE yapılan hastalarda sağkalım, portal hipertaniyonu olup cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarla da benzer olup; 5 yıllık sağkalım %50'dir (113,116). Bu nedenle transplantasyona uygun olmayan hastalarda PEE ilk tercih olabilir. Diğer perkütan tedaviler arasında RFA tedavisi en ön plana çıkan yöntem olmuştur.(117,118). Tek ya da multipl iğne ucu ya da J-kancalı prob kullanılan sistemler vardır. Radyofrekans ablasyonun en önemli üstünlüğü tek işlemde tümörde tam nekroz oluşturabilmesidir. Perkutan etanol enjeksiyonunda ise tekrarlanan işlemlere gereksinim duyulur ve boyutu 3cm'den büyük tümörlerde tam nekroz sağlanması çok güçtür. Ancak RFA kullanılan iğnelerin boyutuna bağlı yan etkilere sahiptir ve PEE'ye göre daha pahalıya mal olmaktadır. Yapılan birkaç çalışmada özellikle 3cm'den büyük tümörlerde RFA'nun PEE'na göre daha iyi bir terapötik etkisi olduğu gösterilmiş ancak iki yöntem arasında uzun dönem sağkalıma etki açısından bir fark bulunmamıştır (117). Tümörün peritona ekilme riski nedeniyle subkapsüler tümörlerde RFA sakıncalıdır (119).

3.4.4. Transarteriyel Kemoembolisasyon (TAKE):

Karaciğer tümörlerini tedavi etmede TAKE yönteminin kullanımı karaciğerin ikili vasküler beslenmesine dayanmaktadır. Normalde hepatik arterin vasküler olarak karaciğer kanlanmasına katkısı %20-25, portal venin ki %75-80 oranındadır. Ancak karaciğerin hem birincil hem de metastatik malignitelerinin kanlanmaları % 90-95 oranında hepatik arterden olur (108). Bu nedenle tümörü besleyen hepatik arter dalını tıkamak normal karaciğer perfüzyonunu bozmayacaktır. 1970'lerde karaciğer tümörlerinin tedavisinde ilk

olarak hepatic arter ligasyonu ve hepatic dearterilizasyonu denenmiş; ancak tedavi sonrası hızlı bir şekilde arteriyel kollaterallerin geliştiği saptamıştır (120,121). Goldstein ve ark. 1976 yılında sol hepatic arteri selektif olarak gelfoam partikülleri ile tıkararak ilk TAE'ü uygulamışlardır (122). Ancak daha sonra bu işlemin KHK'da sadece birincil tümör odağına etkili olduğu, satellit nodüller ile kapsül invazyonuna ve tümör embolisine etkili olmadığı görülmüş ve daha sonra bu amaçla otolog kan pıhtısı ve polivinil alkol partikülleri gibi bir çok embolik ajan denenmiş ve kullanıma girmiştir. Kwok ve ark.'nın yaptığı çalışmada KHK'li hastalarda embolizan ajan olarak otolog kan pıhtısı kullanılan grup ile gelfoam kullanılan grup arasında sağkalım ve komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ancak otolog kan pıhtısı kullanılan grupta hepatic arter daha uzun süreli açık kalmış ve buna bağlı olarak hastalarda uygulanan işlem sayısı artmıştır. Ancak subgrup analizlerinde vasküler oklüzyon sağlanan grup ile sağlanmayan grup arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark izlenmiştir. Bu durum ise oklüzyon sağlanamayan hastalarda tekrarlanan işlem sayısı fazlalığının sağlam karaciğer dokusu üzerine olan toksik etkisine bağlanmıştır (123). Gunji ve ark.'nın yaptığı benzer çalışmada ise otolog kan pıhtısı kullanılan grup gelfoam kullanılan gruba oranla daha iyi bir sağkalım oranı ve daha az komplikasyon göstermiştir (124). Tek işlem TAKE yapılan hastalarla multipl işlem yapılan hastaların tümör nekrozu açısından karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda ise 2. grupta daha yüksek oranda nekroz göstermiştir (125,126). Geschwind ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada embolizan ajan olarak gelfoam kullanılan grup ile PVA kullanılan grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak aynı çalışmada TAKE tekniğiyle ilgili olarak PVA, lipiodol ve kemoterapötik ajanın birlikte aynı anda uygulanan grup ile PVA ve gelfoamın lipiodol ve kemoterapötik ajan karışımının verimi ardından verildiği gruplar arasında ilk grup lehine belirgin fark izlenmiştir. Embolizasyon başarı oranları sırasıyla %44, %26 ve %19'dur. Ancak oluşan bu fark grup1 ve 3'teki hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlam kazanmasa da Grup 1 ve 2 arasında anlam kazanmıştır (p=0,05). Grup 2 ve 3 arasında önemli bir fark bulunmamıştır (p=0,42) (127). Bilindiği gibi diğer bir yaklaşım da kemoterapötik ajanların sistemik yan etkilerini azaltmak ve antitümör etkisini artırmak için bu ajanların selektif (intraarteryel) olarak verilmesidir (128). Daha sonra embolizasyon ve kemoterapinin birlikte kullanılması ve böylece her iki tekniğin tümör dokusu üzerine olan etkilerini birleştirerek bu etkilerin artırılması fikri ortaya atılmış ve böylece kemoembolizasyon tekniği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla kullanılan gelfoam partiküllerinin daha sonra yapılan çalışmalarda embolizasyon için yetersiz olduğu, çapları 50 mikrondan küçük tümör dallarını embolize edemediği ve

oklüzyonun geçici olduğu gösterilmiştir. Ayrıca partiküllerin nonopak olması nedeni ile infüzyon esnasında ve kontrol incelemelerde izlenememesi sorun yaratmıştır (129). Lipiodol (iodize yağ) 1922 yılından bu yana histerosalfingografi ve lenfanjiografide kullanılan bir kontrast ajandır. 1979 yılında Nakakuma ve ark. lipiodolu ilk kez hepatik artere selektif olarak vererek KHK içinde biriktiğini göstermişlerdir (130). Lipiodol günümüzde TAKE sırasında hem kontrast madde ve embolizan ajan hem de çeşitli kemoterapötik ajanların tümör dokusuna ulaşmasını sağlayan taşıyıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Taniguchi ve ark. karaciğerde tümöral odağı bulunan hastaların hepatik arterinden ve portal veninden ayrı ayrı bromodeoksiüridin injeksiyonu sonrasındaki rezeke tümör dokusunu inceleyerek KHK ve metastatik tümörlerin hem arteryel hem de portal beslenmesi olabileceğini göstermişlerdir (131).

Birçok klinik çalışmada, kemoembolizasyon sonrasında portal venlerde yağ partiküllerine rastlanmış, arteryel yolla verilen iodize yağın sinüzoidlere ve portal sisteme geçtiği düşünülmüştür. Kemoembolizasyon sırasında, 5 mm'nin üzerinde portal ven segmentinin, 10 ml iodize yağ kullanılan hastalarda %29, 15 ml kullanılan hastalarda %67, 20 ml kullanılan hastalarda ise %86 oranında izlenebildiği bildirilmiştir (132,133).

Hepatik arterden selektif olarak verilen lipiodol öncelikle hipervasküler tümör içinde birikmekte, daha az miktarda çevre karaciğer dokusuna dağılmaktadır. Lipiodol tümör içinde aylarca kalırken çevresel normal veya sirotik karaciğer dokusundan 5-7 gün içerisinde temizlenmektedir. Bu konuda çeşitli görüşler olmasına rağmen nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır. Normal karaciğer parankiminde yer alan Kupffer hücrelerinin lipiodol partiküllerini fagosite ederek lenf yolları aracılığı ile temizlendiği buna karşılık neoplastik dokuda bu hücrelerin bulunmaması nedeni ile lipiodolun uzun süre tümöral dokuda kalabildiği öne sürülmüştür (134). Fakat ayrı bir çalışmada hepatik lenf yollarında lipiodol gösterilememiştir (135). Lipiodol tümör içi mikrovasküler yapılar yanısıra ekstrakapiller alanda da retansiyona uğramaktadır. İyot 131 işaretleme ile gösterilen iodize yağın atılımı sırasıyla; karaciğer, hepatik venler, vena kava inferior, akciğerler, aort, renal arter, böbrek ve idrar yoluyla olmakta ve bu sırada akciğerlerde ikincil embolizasyon gelişmektedir. Atılım, %30-50 oranında ortalama 8 günde idrar yoluyla, %5 oranında ise ortalama 5 günde dışkı yoluyla olmaktadır (136,137).

Kan ve ark. hayvan modellerinde iodize yağın hepatik arteriollere ulaşamayıp, arteriportal bağlantılarla santral arterlerden portal sisteme ve sinüzoidler yoluyla hepatik venlere geçerek sistemik dolaşıma katıldığını bildirmiş, hipervasküler hepatik lezyonlardaki birikimini ise lezyonların karaciğer parankiminden farklı hemodinamiye

sahip olmalarına bağlamışlardır (138). Karaciğer parankiminden iodize yağın temizlenmesi dört çeşit arterioportal bağlantı yoluyla olabilir. Bunlar portal inlet venülü (transsinüzoidal), portal venin vasa vasorumu (transvasal), safra yollarının venöz pleksusu (transpleksal), hepatik arterioller ve portal venüller arasındaki doğrudan bağlantılardır (139). Neoplazik dokuda bu bağlantıların yer almaması lipiodolün tümör dokusunda kalış süresini uzatan diğer bir faktördür (140). Lipiodolün tümör dokusu içinde kalış süresini etkileyen faktörler lipiodolün viskozitesi, tümör içi vasküler yapıların sayısı, boyutları, tümörün lokalizasyonu ve boyutları, enjeksiyon sıklığı ve KHK'un tipidir (141). Lipiodolün atılımı sırası ile karaciğer, hepatik venler, vena kava inferior, akciğerler, aorta, renal arterler, böbrekler ve idrar yolu ile olur. Az bir kısmı ise safra ve dışkı yolu ile atılır (137). Yapılan çalışmalar sonucunda gelfoam partiküllerinin ancak çapı 50-500 mikron olan damarlarda oklüzyon oluşturduğu, daha küçük çaptaki damarlara ise ulaşamadığı gösterilmiştir. Buna karşılık lipiodolün çapı 5-10 mikron olan damarlara bile ulaşarak oklüzyon oluşturduğu saptanmıştır (141,142).

Lipiodolün tümör dokusuna seçicilik göstermesi kemoterapötik ajanların tümör dokusuna ulaşmasında taşıyıcılık görevi üstlenebileceği düşüncesi ortaya atılmış ve bu daha sonra gösterilmiştir (143). Bu taşıma görevi için kemoterapötik ajan ile lipiodolün stabil bileşik oluşturması gerekmektedir. Lipiodol içinde en iyi çözülebilen kemoterapötik ajanlar mitomycin-c, cisplatin, epirubicin, doxorubicin ve neocazinostatin'dir (130). Lipiodol ile birlikte verilen kemoterapötik ajanların tümör içindeki konsantrasyonları serum seviyelerine göre yaklaşık 40 kat fazla olabilmekte ve bu yüksek konsantrasyon uzun süre (yaklaşık 114 gün) devam edebilmektedir (142,144). Ayrıca lipiodol ile embolizan ajanın birlikte kullanılması başarı oranını artırmaktadır. Çünkü lipiodol küçük çaptaki vasküler yapıları oklüde ederken embolizan ajan daha büyük çaptaki vasküler yapıları oklüde etmekte; ayrıca lipiodolün temizlenmesi gecikmektedir (142). Hepatik tümörlerin kemoembolizasyonunda en çok kullanılan ajanlar antibiyotiklerden doksorubicin ve cisplatin, platinyum analoglarından mitomycin-C'dir (97). Ortalama kullanım dozları sırasıyla 100mg, 50mg, 10 mg'dır. Cisplatinin doxorubicinden farkı kardiyo toksik yan etkisinin çok daha yüksek dozlarda ortaya çıkmasıdır (130). Myelosupresyon ve böbrek hasarı diğer yan etkileri arasındadır. Ayrıca periferik nöropati, ototoksikite, bulantı ve kusmada yan etki olarak görülebilir. TAKE'nin etkinliği embolizan madde ile kullanılan kemoterapötik ajanın tümör dokusu içine stabil bir şekilde ve yüksek konsantrasyonda ulaşmasına bağlıdır. Kemoterapötik madde tümör damarları içinde lipiodolden ayrılır ve tümör hücrelerine serbest olarak ulaşır. Kullanılacak lipiodol miktarı

tümör boyutlarına ve karaciğer fonksiyon rezervlerine göre ayarlanmalıdır. Kullanılacak optimal lipiodol miktarında dikkat edilecek en önemli nokta elde edilecek maksimum etki ve minimal toksisitedir. Nakao ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek doz lipiodol kullanmanın uzun dönem prognozu iyi yönde etkilemediği, aksine daha kötü sonuçlar alındığını göstermişlerdir. En iyi sonuç tümör çapının yaklaşık 1.5 katı lipiodol kullanıldığında alınmıştır. Tümör çapı=d cm, lipiodol miktarı=D ml olarak gösterilecek olursa en iyi prognoz $d < D < 1.5 d$ olduğunda alınmaktadır (145). Matsuo ve ark. ise maksimum nekroz oranını elde etmek için uygulanan lipiodol dozunun 5cm'den büyük tümörlerde tümör çapından daha az olması gerektiğini belirtmişlerdir (146). Geschwind ve ark. çalışmalarında bu sonucu desteklemişlerdir (127). Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tümör boyutunun 5cm ve üzeri olduğu Child A olan hastalarda yüksek doz (20-40ml) lipiodol kullanımının düşük doz (5-15ml) kullanıma göre daha iyi tümör yanıtı oluşturduğu belirtilmiştir ($p < 0,01$). Aynı çalışmada sağlıklımlarda da iki grup arasında ilk grup lehine anlamlı fark olduğu belirtilmiştir ($p < 0,05$). Child A olup yüksek doz lipiodol alan grupta 1-2-3 yıllık sağkalım oranları ise %79.2, %51.8 ve %34,9 olarak bulunmuştur. Child B hastalarda ise yüksek doz lipiodol kullanımının karaciğer yetmezliği açısından yüksek risk taşıdığını belirtmişlerdir (16). Daha fazla miktarda lipiodol, zaten fonksiyonları kısıtlı olan karaciğer parankiminde önemli hasarlar oluşturabilir.

3.4.4.1. TAKE Endikasyonları:

Transarteriyel kemoembolizasyonun en çok kullanıldığı hastalar cerrahiye uygun olmayan, nodüler ve diffüz tip KHK hastalarıdır. Bu hastalarda ana portal venede tümör trombozu olmamalıdır. Çünkü bu hastalarda portal ven oklüzyonu yanı sıra hepatik arterde embolize edilince karaciğer kanlanması mümkün olmayacak ve zaten bozuk olan karaciğer fonksiyonları daha da bozulacaktır. Ancak portal venin intrahepatik ikinci ve üçüncü dallarında tümör trombozu varsa lipiodol ve kemoterapötik ajan dozu azaltılarak TAKE uygulanabilir (140). Son yıllarda kılavuz tel , kateter teknolojisi ile anjiyografik tekniklerde görülen gelişmeler hepatik arterin periferik segmental ve subsegmental dallarının süperselektif kateterizasyonuna olanak sağlamıştır. Bu tekniklerin kullanımı sonucunda segmental, subsegmental ve subsubsegmental TAKE teknikleri doğmuştur (147). Postoperatif rekürren KHK hastaların tedavisinde de TAKE kullanılabilir (148). Yapılan çalışmalarda TAKE öncesi rezektabl olmayan KHK hastalarının bazılarında tedavi sonrasında ortaya çıkan belirgin boyut azalması operasyona olanak sağlamıştır

(149,150). Transarteriyel kemoembolizasyonun endikasyonları oldukça tartışmalıdır ve birçok yazar farklı tedavi yaklaşımları önermektedir. Bu konuda BCLC (Barcelona-Clinik Liver Cancer) grubu evreleme ve tedavi strateji için bir kılavuz protokol önermiştir. Bazı hastaların ise kendine özel klinik durumu olabileceği ve önerilen protokol dışında bir yol izlenebileceği belirtilmiştir (148,149).

3.4.4.2. Kontrendikasyonlar:

- 1) Ana portal venin tümöral trombozu ve/ya invazyonu sonucunda obstrüksiyonu ya da hepatofugal akım varlığı (portal venin lobar veya segmental dallarında sınırlı ve karaciğer fonksiyonları yeterli ise segmental TAKE için kontrendikasyon değildir)
- 2) Kontrolsüz ekstrahepatik metastazların varlığı
- 3) Serum total bilirubin seviyesinin >3 mg/dl olması (segmental TAKE için kontrendikasyon değildir) (139)
- 4) Karaciğer yetmezliği gelişmiş evre 4 KHK (140,151).
- 5) Siroz, safra yolu obstrüksiyonu ve yaygın metastaz rölatif kontrendikasyonlar arasındadır.

3.4.4.3. Hasta Seçim Kriterleri:

- 1) Karaciğerdeki tümör görüntüleme teknikleri ile ortaya konmalı ve tercihen tümör varlığı biyopsi ile verifiye edilmelidir.
- 2) Kontrendikasyon olmamalıdır.
- 3) KHK hastaları Okuda evre I ya da II olmalıdır (Okuda evre III KHK hastalarında TAKE uygulanan ve hiç tedavi almayan vakaların yaşam beklentileri arasında fark olmadığı gösterilmiştir (100).
- 4) Biliyer obstrüksiyon varsa TAKE öncesi obstrüksiyon giderilmeli, karaciğer dışı metastaz varsa kontrol altında olmalıdır.
- 5) Hematolojik değerler normal sınırlarda olmalıdır.

3.4.4.4. Teknik:

Hastaya ait son 15 günde elde edilmiş BT ya da MRG incelemesi temel gereklidir. Ayrıca tüm hastalarda rutin hematolojik incelemeler, karaciğer fonksiyon testleri ve tümör markerleri elde olunmalıdır. Protrombin zamanı uzamış veya trombositopenisi olan hastaların tedavisi ertelenmelidir. Hasta işlem sabahı aç olmalı, işlemden hemen önce damar yolu açılarak hidrasyona başlanmalıdır. Profilaktik olarak uygun bir antibiyotik (cephazolin 1 gr-iv) ve sedasyon için sedatif verilebilir. Transarteriyel kemoembolizasyonda intraarteriyel olarak uygulanacak emülsiyon anjiyografiden önce hazırlanır. Uygulanacak lipiodol miktarının yarısı kadar noniyonik kontrast ajanın karıştırılması ile elde edilen karışım stabil bir emülsiyon oluşturur (140). Ancak uygulanacak lipiodol miktarı ile ilgili olarak farklı yaklaşımlar söz konusudur (146,152). Bu emülsiyon ile kullanılacak kemoterapötik ajanlar karıştırılır. Önce tanısal hepatik arteriografi yapılır. Çöliak turunkus ve SMA incelenir. Portal ven açıklığı ve varsa arter varyasyonları değerlendirilir. Gastroduodenal, sistik, sağ ve sol gastrik arter orijinleri değerlendirilir. Arteriyel anatomi ve tümör en iyi şekilde ortaya konulduktan sonra terapötik anjiyografiye geçilir. Emülsiyonun tümöre olan etkisini artırmak ve normal karaciğer parankiminde oluşturabileceği zararı en aza indirmek için hepatik artere yerleştirilen kateter ucunun tümöre mümkün olan en yakın besleyici arter dalına yerleştirilmesi gerekir. Normalde 5-6 F konvansiyonel kateter kullanılırken segmental TAKE'da 5-6 F kateter içinden 2.5-3 F koaksiyel kateter geçirilir ve tümörün besleyen arterler tek tek süperselektif olarak embolize edilir. Tümör eğer birden fazla arterden besleniyorsa TAKE'da her artere enjekte edilecek emülsiyon miktarına tanısal anjiyografide tümörün beslenmesine katılım oranlarına göre karar verilir. Emülsiyon enjeksiyonu fluoroskopi eşliğinde yavaşça yapılmalıdır. Enjeksiyon işlemi kan akımında staz oluşmaya veya portal ven izlenmeye başladığı zaman sonlandırılmalıdır. Daha sonra eğer verilecekse embolizan ajan kontrast madde ile karıştırılarak tekrar staz sağlanana kadar kateter yoluyla enjekte edilir. Geriye reflü akımın izlendiği an işlem sonlandırılmalıdır (140). Transarteriyel kemoembolizasyonun sıklığı karaciğer fonksiyonlarına ve tümörün tamamen embolize edilmesine bağlıdır. Genelde ilk embolizasyonda tümör tümüyle embolize edilemez. Başlangıçta çekilen tanısal amaçlı anjiyografiye göre ilk TAKE'dan sonra elde edilen anjiyografide multipl olan tümör besleyici dallarından çoğunlukla bir ya da ikisinin embolize edildiği gözlenir. Bu nedenle hastaların rutin olarak bir ay sonra yapılan BT incelemesinde tümöral kitle içerisinde

genellikle parçalı bir lipiodol birikimi izlenir. Yapılan yeni anjiografide tümörü beslemeyi sürdüren arterler ortaya çıkarılır ve ikinci TAKE uygulanır. İkinci embolizasyonda genelde tüm tümör arterleri embolize edilir. Üçüncü TAKE gereksinimi oldukça azdır (140).

3.4.4.5. Komplikasyonlar:

TAKE ile tümör hücrelerinde nekroz ve çevre normal karaciğer hücrelerinde hasar oluşur. Bunun sonucunda en sık karşımıza (%40-90) çıkan komplikasyon postembolektomi sendromu olarak tanımlanan; bulantı, kusma, karın ağrısı, hafif apati ve genelde 39C'yi geçmeyen geçici ateştir. Ateşin süre ve derecesi tümörün büyüklüğüne ve nekrozun derecesine bağlıdır. Bu semptomlar sıklıkla tedavi gerektirmez ve 2-3 haftada kendiliğinden düzelir. Serum aspartat aminotransferaz (SGOT), serum alanin aminotransferaz (SGPT) düzeylerinde sıklıkla hafif ya da orta derecede artış izlenir. Karaciğer fonksiyon testleri bir kaç hafta içinde tedavi öncesi değerlere döner (153). Karaciğer fonksiyonları düşük olan hastalarda bu enzimlerin başlangıçtaki değerlere dönme süreleri gecikebilir. TAKE sonrasında bildirilen ciddi komplikasyonlar ise kullanılan kontrast ajanlara bağlı komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, alerjik reaksiyon ve şok), karaciğer yetmezliği ve karaciğer infaktı, intrahepatik abse, klostridial bakteriyemiye bağlı sepsis, dissemine intravasküler koagülopati (DİK), pulmoner yağ embolisi, safra kesesi infaktı ve perforasyonu, amfizematöz kolesistit, safra yolu nekrozu, dalak infaktı, akut pankreatit ve gastrointestinal ülser ve erozyonlar ile erken evrede ölümdür (154,155). Renal dekompensasyon, vaskülit, asit miktarında artış, ensefalopati ve sarılık daha az ciddi komplikasyonlardandır (156). Farklı çalışmalarda saptanan komplikasyonların dağılımı Tablo1'de özetlenmiştir.

Komplikasyon	Oran(%)
Post embolik sendrom	40-90
Kolesistit	1-11
Böbrek yetmezliği	1-10
Asit oluşumu	4-20
Karaciğer absesi	2-5
Ensefalopati	1-3
Gasrointestinal hemoraji	1-3
İntestinal infarkt	1-3
Septisemi	1-3
Tümör rüptürü	1-2
Ölüm	1-2
Varis kanamaları	<1
Dissemine intravasküler koagulopati	<<1
Hemoperiton	<<1
Tümör lizis sendromu	<<1
Pankreatit	<<1
Plevral efüzyon	<<1
Karaciğer infaktı	<<1
Koledok nekrozu	<<1
İntrahepatik arter anevrizması	<<1

Tablo 1: Komplikasyonların görülme sıklıkları (153,154,155,156)

Bildirilen bu komplikasyonlardan bir kısmının gelişimi TAKE'nun tekniği ile ilgilidir. Örneğin TAKE sonrasında gelişen üst gastrointestinal ülser ve erozyonların nedeni olasılıkla işlem sırasında embolik ajanın direk olarak gastroduodenal artere olan reflüsüdür (155). TAKE öncesi ve sonrasında yapılan üst gastrointestinal endoskopilerde, TAKE sonrasında hastaların %45'inde gastroduodenal ülserlerin oluştuğu veya önceden varolan ülserlerin arttığı gösterilmiş ve bu bulguların embolizan maddelerin gastrik ve gastroduodenal arterlere reflüsüne bağlı olabileceği düşünölmüştür (139). Yine aynı mekanizma ile sistik artere olan reflü sonucunda kolesistit, splenik artere olan reflü sonucunda dalak infaktı gelişir. TAKE sonrasında tümörde sıklıkla nekroz oluşur. Nekroz sonucunda tümör içinde hava izlenebilir. Nekroz çoğunlukla aseptiktir. Ancak nekrotik dokuda klostridial organizmalar üreyebilir ve hepatik abse, sepsis gelişebilir (108,157).

Yapılan çalışmalarda TAKE öncesi uygulanan profilaktik antibiyotiğin abse gelişimini azalttığı gösterilmiştir (158). Dissemine intravasküler koagulopati nadir gelişen, ancak ciddi bir komplikasyondur. TAKE'dan sonra trombosit sayısının ve fibrinojen seviyesinin izlemi bu nedenle önemlidir (159). Erken evrede ölüm (ilk 30 gün) ender görülen bir komplikasyondur (108). TAKE' da kullanılan kemoterapötik ajanların sistemik tedavide görülen yan etkileri bu işlemde sonra ortaya çıkmamaktadır. Segmental TAKE sonrası hafif bir ateş dışında semptom görülmez ve konvansiyonel TAKE'a göre diğer yan etkiler çok az gelişir. Karaciğer fonksiyon testlerinde izlenen yükselmeler ihmal edilir ölçüdedir (160).

3.4.4.6. TAKE Sonrası İzlem:

Serum AFP seviyesi tedavi öncesi yüksek olan hastalarda uygulanan etkin bir TAKE işlemi sonrasında serum değerlerinde anlamlı bir düşme saptanır. TAKE sonrasında kullanılan lipiodolün tümör içinde ve çevre karaciğer parankiminde birikim ve dağılımını tespit etmek için tedaviden hemen sonra direk batın grafisi ile 3-4 hafta sonra BT (kontrastsız ve kontrastlı) incelemeleri yapılır. Daha sonra tümör rekürrensi yönünden 3. ve 6. aylar ile bundan sonra her 6 ayda bir çekilecek BT tercih edilen bir izlem protokolüdür (140). Lipiodolün BT dansitesi oldukça yüksektir. Lipiodol tutmayan tümör dokuları veya daha sonra gelişen rekürren kitleler, tedavi öncesi çekilen BT incelemesi ile tedavi sonrası çekilen BT incelemelerinin karşılaştırılması sonucu kolayca ayrılabilir. Rezidüel veya rekürren tümör dokuları lipiodol içermemelerine karşı kontrast tutulumu gösterirler. Transarteriyel kemoembolizasyon sonrası yapılan BT incelemesinde embolize edilen kitlenin lipiodol tutmayan bölümleri varsa anjiyografi kontrolü yapılır. Anjiyografide tümörü besleyen arterler tespit edilerek ikinci TAKE uygulanır. Arka arkaya uygulanacak iki TAKE arası süre karaciğer fonksiyonlarının normale dönmesine göre belirlenir ve bu süre genelde 2-4 haftadır. Üçüncü embolizasyon gereksinimi oldukça azdır. Ayrıca daha sonraki dönemde izlem sırasında ortaya çıkan rekürren lezyonlara da TAKE uygulanır (140).

Transarteriyel kemoembolizasyon sonrasında rezidü ya da rekürren tümör dokusunu değerlendirmede RDUS de faydalıdır. Tanaka ve ark. renkli Doppler USG'nin TAKE sonrasında rekürren veya rezidüel tümörleri saptamada yardımcı olabileceğini bildirmektedirler. Karşılaştırmalı çalışmalarında; peritümöral pulsatil akım saptanan hastalarda BT'de kontrast tutulumu görülürken, pulsatil akım saptanmayan hastaların

hiçbirinde BT'de tümör damarlanması izlenmemiştir. Böylece peritümöral pulsatil akım saptanan hastalarda TAKE'ye devam edilmesi gerektiği bildirilmiştir (161).

Transarteriyel kemoembolizasyon sonrası izlemde son yıllarda MRG de kullanıma girmiştir. Embolizasyon sonrasında T2 ağırlıklı görüntüde tümör içinde ortaya çıkan intensite artışı likefaksiyon nekrozu ya da hemorajiyi gösterirken, intensite azalması koagülasyon nekrozuna karşılık gelir. Tümör çevresinde izlenen intensite artışı ya da azalması perifokal ödem ya da granülasyon dokusunu gösterir. Tümörde hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde intensite azalmasının belirlenmesi tümörün total koagülasyon nekrozuna uğradığını ve canlı tümör hücresi kalmadığını gösterir (162,163). Manyetik rezonans görüntülemenin TAKE sonrası rezidü-rekürren tümörün tespit edilmesinde BT'den üstün olduğu gösterilmiştir (164). Lipiodol, BT incelemesinde yoğun attenüasyon oluşturması ve yatarmış olduğu infarktlar nedeniyle rekürren-rezidü tümörün atlanması olasıdır. Ancak canlı tümör dokusunun gadolium tutulumu MRG'de gözden kaçmaz (164). Son yıllarda bu konuda yapılmış MRG spektroskopi çalışmaları da bulunmaktadır (165). Kubota ve ark. yaptığı karşılaştırmalı post TAKE görüntüleme çalışmasında BT, power Doppler ve dinamik MRG tetkiklerinin relaps KHK lezyonlarını belirlemedeki doğruluk oranlarını sırasıyla %72.6, %60.7 ve %100 bulmuşlardır. Bu çalışmada 84 lezyonun 14'ü MRG'de yüksek T1 sinyal intensitesi nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu durum lipiodolün yüksek konsantrasyonuna bağlanmışdır. Ancak çalışmada yağ baskılı gradient eko T1 ağırlıklı sekansı kullanılmamış olması bu konuda yeni çalışmaların yapılması gerekliliğini doğurmaktadır (165).

Karaciğer hücreli kanser hastalarında cerrahi rezeksiyon dışında kullanılan çeşitli lokal tedavilerden sonra ana tümör ile satellit nodüller sıklıkla tümüyle nekroze olur. Bu tedavi yöntemlerinden sonra uzun dönem sağkalım oranları genelde iyi ve rekürrens oranı düşüktür. Kullanılan tedavi metodu, tümörün morfolojik özellikleri (tümör boyutu, tümör tipi, karaciğer içi metastaz varlığı ve portal ven invazyonu), serum AFP ve total bilirübin seviyeleri ve karaciğer fonksiyon rezervleri gibi nedenler sonuçları direk olarak etkileyen faktörlerdir (166).

Transarteriyel kemoembolizasyon sonrası tedaviye yanıt Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği uluslararası kriterlere göre değerlendirilir ve bu belirtilen kriterlerin en az en az 1 ay ara ile yapılan iki kontrolde gözlenmesi gerekli ve şarttır (167).

Tam Yanıt (Tip4): Bilinen tümörün tamamen yok olması ve en az 1 ay ara ile yapılan iki kontrolde yeni odak saptanmaması

Kısmi Yanıt (Tip3): Tümör boyutlarında en az 1 ay ara ile yapılan iki kontrolde $\geq\%50$ küçülme

Stabil hastalık (Tip2): Kısmi yanıt ya da progresyon olarak nitelenemeyen durumlar

Progresyon (Tip1): Bilinen tümörün boyutlarında $\geq\%25$ artma ya da yeni tümör odağının ortaya çıkması

3.4.4.7. Sağlıkım Hesaplamaları:

Sağlık bilimlerinde yeni bir sağaltım yönteminin ya da işlemin öncekilerle karşılaştırılması amacıyla yapılan araştırmalarda çoğunlukla kısa dönemli etkiler değerlendirmeye alınır. Uzun süreli izleme dayalı araştırmalarda güçlük yaratan iki temel sorun vardır:

1.Sonucun uzun sürede elde edilmesi

2.Gözlemlerin aynı anda başlamaması

İki temel soruna yönelik olarak akla ilk gelen çözüm önerisi, tüm hastaların ölmesini beklemek ve daha sonra ortalama sağkalım süresini hesaplamak olabilir; bu özellikle çok uzun süreli sonuçların değerlendirildiği çalışmalar için olanaklı değildir. Diğer bir çözüm ortanca sağkalım sürelerinin hesaplanmasıdır; bunun içinse hastaların en az yarısının ölmesini beklemek gerekir. Üçüncü bir çözüm önerisi hastaların izlem sürelerini dikkate alarak kişi-zaman hesaplanmasıdır. Böyle bir yaklaşım oldukça uygun bir çözüm yolu gibi görünmektedir. Sakıncası, 100 kişiyi 10'ar yıl izlemek ile 1,000 kişiyi 1'er yıl izlemenin sonuçlarının aynı olmasıdır. Sağlıkım çözümlemesi, yukarıdaki nedenlerle, uzun süreli izleme dayalı araştırmalar için iyi bir yöntem olarak belirir. Risk etmenlerini ve prognostik öğelerini izlemede, sağaltım başarılarını ortaya koymada önem taşır ve sağlık bilimlerinin çeşitli alanlarında kullanılır. Sağlıkım çözümlemesi yöntemleri yalnızca sağlık bilimlerinde kullanılan bir yöntem değildir. Hayvan yetiştiriciliğinde bir ırkın yeni bir coğrafya ve iklim koşullarındaki yaşam döngüsünü belirlemek, pazarlamacılıkta satılan yeni bir otomobilin ne kadar süre ile ilk kullanıcısında kaldığını ve ne zaman ve neden elden çıkarıldığını ortaya koymak, sigortacılıkta bir toplumun yaşam sürelerini belirlemek için kullanıldığı görülür. Gerçekte sağkalımdan anlaşılması

gereken bireyin yaşaması ya da ölmesi değil, “belirli bir başlangıç noktasından sonra bir izlem süresi içerisinde olgunun araştırmanın ana konusu olan belirlenmiş sonuca erişmesi ya da erişmeden eski özelliklerini sürdürmesi durumu”dur. Buradaki başlangıç noktası bir hastalığın, cerrahi girişimin, koruyucu bir yöntemin ortaya çıkışı olabilir. Belirlenmiş sonuç ise ölüm, sağaltıma yanıt verme, tümörsüz geçen süre, kullanılan aile planlaması yöntemini bırakma gibi, önceden tanımlanmış özellikler olabilir.

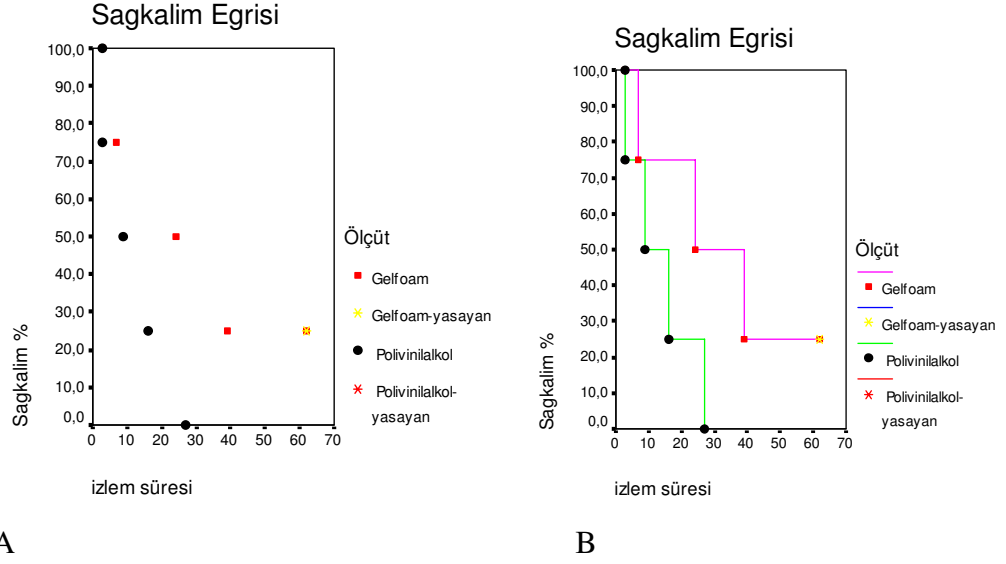
Sağkalım çözümlemesinde kullanılan iki temel yöntem Yaşam Tablosu ve Kaplan-Meier yöntemleridir. Kaplan-Meier çözümleme metodu 1958 yılında Kaplan ve Meier tarafından geliştirilmiştir. Yaşam tablosuna göre temel farkı, işlemlerin izlem süresinin belirli zaman aralıklarına ayrılmadan yapılmasıdır. Bu nedenle özellikle az sayıda bireyin değerlendirilmesinde yeğlenir. İzlem süresi içerisinde oluşan her sonuç için (örnekte ölüm) sağkalım çözümlemesi yenilenir. Zamana göre ölümlerin sayılması yerine, her bir ölümün hangi zamanda olduğu dikkate alınır ve yığılımlı sağkalım olasılığı hesaplanır. Çalışmadan sağ ve izlemde yitik olarak çıkanlar (sansürlü gözlemler) hesaplama işlemine katılmaz. Bu nedenle herhangi bir ölümün olduğu andaki ölüm olasılığı:

$$q_i = \frac{d_i}{n_i} = \frac{\text{O andaki ölenlerin sayısı}}{\text{O anda izlenenler (ölen+izlemi devam edenler)}}$$

formülü kullanılarak hesaplanır. O ana ilişkin yaşama olasılığı yine “1 – ölüm olasılığı”dır (1-qi). Yığılımlı sağkalım olasılığı ise yaşam tablosunda olduğu gibi o andaki sağkalım olasılığı ile bir önceki sınıfın yığılımlı sağkalım olasılığının çarpımına eşittir. Her hasta öldüğünde sağkalımın hesaplanması ve ayrılanların göz ardı edilmesi nedeniyle yaşam tablosu yöntemine göre daha az sayıda işlem yapılır. Kaplan-Meier yönteminde sağkalım olasılığı yüzdelerinin kestiriminde birbirini izleyen zaman birimleri arasında yaşam olasılığı değişmez sayılır (168).

Sağkalım grafiklerinin yorumlanmasında yatay eksen izlem süresini, dikey eksen ise sağkalım yüzdesini gösterir. Her ölüm olayı, ölümün gerçekleştiği zaman dilimi ve ölümün yığılımlı sağkalım %'lik değerine göre grafiye işlenir. Her ölüm olayı için bu işlem tekrarlanarak grafi çizdirilir. İşaretlenen noktalar birleştirildiğinde sağkalım eğrisi oluşturulmuş olur. Çözümlemenin yapıldığı anda yaşayan veya izlem dışı kalan hastalar da buldukları zaman dilimine göre bu eğri üzerinde işaretlenebilirler. İki grubun sağkalım açısından karşılaştırıldığı durumlarda grafik gruplara ait iki eğriden oluşacaktır (Grafik 1). Bu eğrilerin aralarındaki uzaklık ne denli fazla ise iki grup arasındaki sağkalım

farkı o denli anlamlı olmaktadır. Eğrilerden sağda yer alan sağkalım açısından daha iyi olan gruba aittir.



Grafik 1: Grafiklerde iki ayrı embolizan ajana göre oluşturulan gruplarda 4'er hasta yer almakta. A. grafiğinde her ölüm olayı, ölümün gerçekleştiği zaman dilimi ve ölümün sağkalım %'lik değerine göre grafiye işlenmiştir. B. grafiğinde işlenen noktaların birleşimiyle sağkalım eğrisi oluşur.

3.4.4.8. Karaciğer hücreli Kanserli Hastalarda Tedavi Yöntemlerine Göre Sağkalım Oranları:

Yapılan çalışmalarda TAKE sonrasında kullanılan tekniğe bağlı olarak beklenen sağkalım oranları şöyledir: 3 yıllık sağkalım oranları gelfoam partikülleri ile yapılan serilerde %4-14 iken lipiodol kullanılan vakalarda %18-27'dir (169,170). Kullanılan lipiodol dozunun tümöral yanıtı etkisi ile ilgili Matsuo ve ark.'nın yaptığı çalışmada büyük boyutlu tümörlerde (çap>5cm) kullanılan lipiodol dozunun tümör çapından daha az olması durumunda tümöral nekrozun daha iyi gerçekleştiği ancak boyutu küçük tümörlerde (çap≤5cm) lipiodol dozunun tümör çapından fazla ve toplam dozun 10ml'den daha az olması gerektiği belirtilmiştir (146). Chen ve ark. da yaptıkları çalışmada Matsuo ve ark.'larıyla benzer sonuçlar elde etmişlerdir (16). Nakamura ve ark. 215 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalım oranlarını gelfoam partikülleri kullanıldığında % 3, lipiodol kullanıldığında % 13 olarak bildirmişlerdir (169). Buna karşın bazı serilerde de TAKE'da kullanılan bu iki ajan sonrasında sağkalım oranında anlamlı farklılık

saptanmamıştır (170). Uchida ve ark.'nın yaptığı çalışmada lipiodol kullanılan 863 hastada bu oran %7 ve gelfoam partikülleri kullanılan 212 hastada bu oran %6 olarak bildirilmiştir (170). Geschwind ve ark. embolizan olarak PVA kullanılan grup ile Gelfoam partikülleri kullanılan grup arası vasküler oklüzyon etkinliğini karşılaştırmışlar ve arteryel rekanilasyon oranlarını sırasıyla %74 ve %81 olarak bulmuşlardır. Lipiodol, kemoterapötik ve embolizan ajan karışımının birlikte verildiği grupta arteryel rekanilasyon oran ise % 56 olarak bulunmuştur. Gruplar arası sağkalım oranları ise karşılaştırılmamıştır (127). Daniel B. ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise TAKE işleminde embolizan olarak PVA ve lipiodol kullanılan grup (n=40) ile gelfoam (n=41) kullanılan grup sağkalıma etki açısından karşılaştırılmıştır. Kemoterapötik ajan olarak ise sisplatin (50mg), doksorubisin (20mg) ve mitomisin (10mg) karışımı tüm hastalarda kullanılmıştır. PVA kullanılan grupta TAKE işlem sayısı gelfoam kullanılan gruba göre daha az sayıda gerçekleşmiştir (p=0,01). Gruplara göre ortalama sağkalımlar PVA kullanılan grup için 511±75 gün ve gelfoam kullanılan grup için ise 519±80 gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (171). Gunji ve ark.'nın yaptığı çalışmada embolizan ajan olarak otolog kan pıhtısı kullanılan grupta sağkalım ve komplikasyon oranları gelfoam kullanılan gruba göre daha iyi olarak belirtilmiştir (124). Buna karşın Kwok ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada iki grup arasında sağkalım ve komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kwok, çalışmasında otolog kan pıhtısı kullanılan hastalarda hepatik arter açıklığının daha uzun süreyle korunduğunu ve buna bağlı olarak TAKE işlem sayısının arttığını ancak bu durumun sağkalımı ya da komplikasyon oranını iyi ya da kötü yönde etkilemediğini belirtmiştir. Ayrıca subgrup analizlerinde TAKE sonrası arteryel oklüzyon sağlanan grubun sağkalım oranlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir (123). Bazı çalışmalarda TAKE tedavisinde multipl ve tek işlem yapılan hastalar karşılaştırıldığında multipl işlem yapılanlarda tümöral nekrozun çok daha fazla izlendiği görülmüştür (125,126). Kobayashi ve ark.'nın yaptığı çalışmada kandaki vasküler endotelial büyüme faktörünün embolizasyon tedavisi alan hastalarda belirgin yükseldiği ve bunun tümör hipoksisi, embolizasyon derecesi ve yeni vasküler yapım stimülasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (172). Rand ve ark.'nın lipiodol, cyanoacrylat ve embolizan ajan olarak trisacryl gelatin microspher kullandıkları çalışmada sağkalım oranları 360 gün ve 700 gün için sırasıyla %70,7 ve %47,1 bulunmuştur (173). Llovet ve ark.'nın yaptığı çalışmada kemoembolizasyon için doksorubucin, lipiodol ve gelfoam kullandıkları çalışmada kemoembolizasyon yapılan hasta grubunun sağkalım oranlarının sadece embolizasyon yapılan hasta grubuna göre

daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bir ve 2 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla ilk grup için %82 ve % 63 iken ikinci grup için %75 ve %50'dir. Konservatif tedavi verilen kontrol grubunda ise 1 ve 2 yıllık sağkalım %63 ve %27'dir (15). Lo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sisplatin, lipiodol ve gelfoam ile kemoembolizasyonu yapılan hasta grubunun sağkalım oranları (1 yıl, %57; 2 yıl, %31; 3 yıl, %26) semptomatik tedavi gören kontrol grubundan daha iyi olarak belirtilmiştir (1 yıl, %32; 2 yıl, %11; 3 yıl, %3; P=0.002) (174). Cheung ve ark.'nın yaptığı çalışmada etanol-lipiodol karışımıyla transarteriyel embolizasyon yapılmış; 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %72 ve %46 olarak belirtilmiştir (175). Yoshiwaka ve ark. 1994'te yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada inoperabl KHK'lu 38 hastada TAKE ve sadece 4-epidoksurubisini karşılaştırmışlar, TAKE uygulanan hastalarda daha iyi bir tümör yanıtı (%42 ye %12) ve sağkalım süresinde artma eğilimi bulmuşlardır (176). Ancak Sumie ve ark.'nın yaptığı çalışmada ileri KHK'lu hastalarda TAKE yapılan (kemoterapötik olarak epirubisin kullanılmıştır) grup ile hepatik arteriyel kemoterapi infüzyonu yapılan (kemoterapötik olarak 5-FU ve sisplatin kullanılmıştır) grup arasında tümör yanıtı açısından 2.grup lehine istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (177). Kawai ve ark.'ları ise kemoterapötik ajan olarak doksurubisin kullanılan grup ile farmorubisin kullanılan grubu karşılaştırmış ve 1 ve 2 yıllık sağkalımlar iki grup için sırasıyla %74, %57 ve % 69, %44 olarak bulunmuştur (p<0,05) (178).

Nishimine ve ark. yaptıkları çalışmada segmental TAKE'daki sağkalım oranlarını konvansiyonel TAKE'dan daha yüksek bulmuşlardır (179). Segmental TAKE'da bu oran 1 yıllık %89, 2 yıllık %69, 3 yıllık %59, 4 yıllık %44 ve 5 yıllık %30 iken konvansiyonel TAKE'da ise bu oranlar sırası ile %61, %38, %22, % 1 5 ve %7' dir. Matsui ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise segmental TAKE uygulanan 51 Child A hastada 1-2-3 ve 4 yıllık sağkalım oranları % 100, %97, %97 ve %83 bulunurken 31 Child B hastada bu oranlar sırası ile %100, %92, %18 ve %67 olarak bildirmişlerdir (160).

Karaciğer hücreli kanser hastalarında uygulanan cerrahi rezeksiyon sonrasında 5 yıllık sağkalım oranı % 10-25 iken tümör boyutu azaldıkça bu oran %40-70'lere yükselmektedir (180,181). Kanematsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahi ve TAKE sonrası 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile cerrahi de % 89, %75 ve %55, TAKE'da %90, %50 ve %18 bulmuşlardır (182). Cerrahi sonrası gelişen rekürrens KHK hastalarında uygulanan TAKE sonrasında ortalama sağkalım oranları 1 yıllık %88, 2

yıllık %57, 3 yıllık %42 ve 5 yıllık %27 oranında bulunmuştur ve bu oranlar sistemik antikanser ilaç alan rekürrensli hastalardan belirgin yüksektir (183).

1994'te İzumi ve ark. KHK'lı 50 hastada hepatik rezeksiyon sonrası TAKE (n=23) ve sadece hepatik rezeksiyon (n=27) yöntemlerini randomize kontrollü bir çalışma ile karşılaştırmışlardır. Adjuvan TAKE'nun hastalısız sağkalımı uzattığı ancak her iki grubun genel sağkalım oranları arasında farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (184).

3.4.4.9. Tümörün Morfolojik Tipine Göre Sağkalım Oranları:

Yamashita ve ark. yaptıkları çalışmada prognozu etkileyen en önemli faktörün tümör tipi (nodüler, multinodüler, diffüz veya massif) olduğu, diğer faktörlerin ise AFP seviyesi, asit varlığı, tedavi protokolü ve tümörün karaciğer parankiminde tuttuğu alan olarak göstermişlerdir (185). Yapılan bir çalışmada çapı 5 cm'den küçük 177 nodüler tip KHK'lu hastada TAKE sonrası 3 yıllık sağkalım oranı %24, çapı 5 cm'den büyük 203 hastada bu oran %12 bulunurken, 125 diffüz tip KHK'lu hastada bu oran yalnızca %2 olarak bulunmuştur (140). Başka bir çalışmada çapı 3 cm' den küçük 36 nodüler tip KHK'lu hastada 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları sırası ile %100, %85, %73 ve %73 bulunurken, çapı 3cm'den büyük olanlarda bu oranlar %86, %67, %56 ve %30 olarak bulunmuştur. Diffüz tip KHK vakalarında ise bu oranlar %50, %0, %0 ve %0 olarak bulunmuştur (179). Cheung ve ark. <5cm nodüler tümörlü, >5cm nodüler tümörlü ve multipl KHK odağı olan hastaların 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %100-%71, %75-%33 ve %63-%44 olarak belirtilmiştir (175). Nakao tarafından yapılan çalışmada enkapsüle tümörlerde prognozun kapsüle olmayan tümörlerden çok iyi olduğu vurgulanmıştır. İkiyüzotuz kapsüllü TAKE sonrası 1, 2, 3, 4 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %79, %63, %46, %40 ve %19 bulunurken, 143 kapsülsüz KHK hastasında 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları %54, %37 ve %11 olarak bulunmuştur (186).

3.4.4.10. Portal Ven Etkilenmesi Durumunda Sağkalım Oranları:

Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerden biride portal ven invazyonudur. Wilfrido ve ark. yaptıkları çalışmada portal ven invazyonu bulunmayan (VpO) hastalarda TAKE sonrası 1,2,3,4 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını %74, %47, %29, %18 ve %10 bulmuşlardır. Eğer portal ven dalı invaze ise (Vp1) bu oranlar %41, %18, %12, %8 ve %6 olurken ana portal ven invaze ise (Vp2) %20, %6, %3, %3 ve %0 olarak bulunmuştur

(140). Bismuth ise 1 yıllık sağkalım oranını portal ven trombozu olmayan hastalarda %44 bulurken, ana portal ven dallarından biri tromboze iken bu oranı %27, ana portal venin kendisi tromboze iken %25 olarak bulmuştur (155).

3.4.4.11. AFP Seviyesi, Karaciğer Fonksiyon Rezervi ve Tümör Evresine Göre Sağkalım Oranları:

Serum AFP seviyesi KHK hastalarında önemli prognostik faktörlerden bir tanesi olup direk olarak tümör progresyon derecesini yansıtır (166,185). Başarılı bir tedaviden sonra serum AFP seviyelerinde belirgin düşüş olması beklenir. Bununla birlikte bir çalışmada serum AFP seviyesinin başlangıçta çok yüksek olmadığı hastalarla ile prognoz arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (187).

Karaciğer fonksiyon rezervi KHK'da prognozu direk olarak etkileyen faktörlerden birisidir. Chen ve ark.'nın çalışmasında Child A olan grubun 1,2,3 yıllık sağkalım oranları %79,%51,%34 iken Child B olan grubun ise %59,%26 ve %14 olarak bildirilmiştir (16). Ohnishi ve ark.'nın yaptığı çalışmada Child A grubu hastalarda TAKE sonrası 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları %78, %66, %52 ve %34; Child B grubu hastalarda %65, %33, %17 ve %7 iken Child C grubu hastalarda ise bu oranlar %25, %0, %0 ve %0 olarak bulunmuştur (188). Bir başka çalışmada ise Child A-C olan grupların 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %84,%50 ve %33 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 2 yıllık sağkalım ise %55,%28 ve %33 olarak bildirilmiştir (175). Matsui ve ark.'nın yaptığı çalışmada segmental TAKE sonrası 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları Child A grubu hastalarda %100, %97, %97 ve %83; Child B grubu hastalarda % 100, %92, %78 ve %67 olarak bildirilmiştir (160).

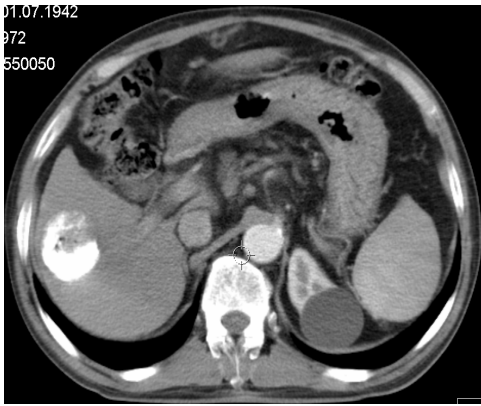
Kwok ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları Okuda evrelemesine göre evre I ve II için sırasıyla için %42 ve %26, %26 ve %18 olarak belirtilirken evre III olan hiçbir hasta bir yıldan fazla yaşamamıştır (123). Vetter ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise prognoz ile KHK hastalarının buldukları evre (Okuda evresi) arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Evre I hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları %80 ve %80, evre II hastalarda %72 ve %13, evre III hastalarda ise %29 ve %0 olarak bulunmuştur (106).

3.4.4.12. Lipiodol Tutulum Tipine Göre Sağkalım Oranları:

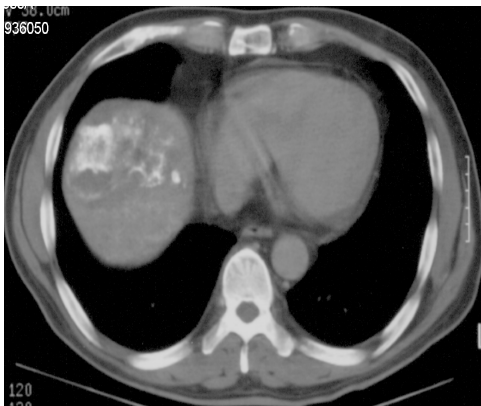
TAKE sonrası tümöral dokuda BT'de 4 değişik lipiodol tutulum tipi izlenir ve bu tipler tedavinin etkinliği ile doğrudan ilişkilidir (170,179):



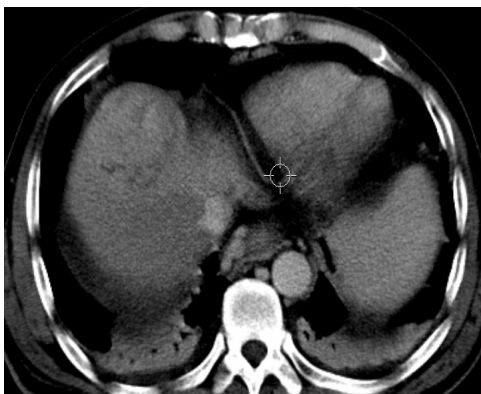
Tip1: Tümör içinde homojen-diffüz tutulum



Tip2: Tümör içinde lipiodol tutmayan alanlar vardır; tutan kesimler ise homojen tarzdadır.



Tip3: Tümör içinde lipiodol tutulumu dağınık ve homojen olmayan tarzdadır.



Tip4: Lipiodol tutulumu yoktur ya da çok zayıftır

TAKE sonrası 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları Tip1a'da %94, %86,%86 ve %57; Tip1b'de %88, %71, %59 ve %44 iken Tip2'de bu oranlar %89, %66, %53 ve %35 olarak bildirilmiştir (179). Tip3 ve 4'te bu oranlar daha düşüktür.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilim Dalı'nda Ağustos 1998-Ekim 2005 tarihleri arasında yapılan ve inoperabl KHK olup TAKE tedavisi uygulanan 28'i erkek, 10'u kadın (yaş ortalaması: 62,8 ; yaş aralığı:15-79) olan toplam 38 hastanın verilerine dayalı olarak yapıldı. Çalışma, hastaların kaydedilmiş verileri kullanılarak retrospektif yöntemle gerçekleştirildi. Radyodiagnostik Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde tutulan özel kayıtlar ile hasta dosyaları üzerinden alınan kayıtlar dışında, hastalara ait son bilgilere ulaşılması amacıyla hasta ya da hasta yakınlarına telefon ile ulaşılarak sağkalım bilgileri elde edildi. Hastalarımıza ait radyolojik görüntülerden 2001 yılı öncesinde elde edilmiş olanlar film arşivinden, 2001 ve sonrasında elde edilenler elektronik görüntü arşivinden taranarak toplandı.

Tüm hastaların tedavi başlangıcındaki incelemelerinden yararlanılarak karaciğer kitleleri hacim, boyut ve sayısal dağılımı açısından değerlendirildi.

Kitlelerin karaciğer içinde kapladıkları yüzde alan görsel değerlendirme ile hesaplandı. Buna göre tümör hacmi , karaciğer hacmine göre %50 üzeri ve %50 altı olmak üzere gruplandırıldı. İlk grupta 5 hasta, ikinci grupta ise 33 hasta vardı.

Lezyonlar tümör çapı 5 cm. altı ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birden fazla nodülü olan hastalarda en büyük nodül değerlendirmeye alındı. Çap ölçümlerinde en geniş çap dikkate alındı. Beş cm'den küçük çaplı nodüle sahip 23 hasta, 5 cm.den büyük nodülü olan 15 hasta vardı.

Hastalarımızda karaciğerde yer alan KHK kitleleri nodüler (nodül formunda 3 ve daha az sayıda kitle), multinodüler (nodül formunda 4 ve daha fazla sayıda kitle), diffüz veya massif) oluşlarına göre gruplandırıldı. Buna göre nodüler formda 29 hasta, multinodüler formda 9 hasta bulunuyordu, diffüz formda hasta bulunmuyordu.

Hastaların işlem öncesi, serum bilirubin, albumin, AST ve AFP değerlerini içeren rutin biyokimyasal incelemeleri, kanama diyatezine yönelik parsiyel tromboplastin zamanları, asit ve ensafalopati varlığına ilişkin bilgilerin dökümü yapıldı. Bu bilgilere

göre hastaların karaciğer fonksiyon rezervleri Child sınıflandırması esas alınarak A, B ve C olarak gruplandırıldı. Buna göre Child A grubunda 20 hasta, Child B grubunda 15 hasta ve Child C grubunda 3 hastanın bulunduğu saptandı.

Hastalarımızın tümör evrelemesi Okuda sınıflamasına göre yapıldı. Buna göre evre I'de 17 hasta, evre II'de 18 hasta ve evre III'te 3 hastamız bulunuyordu.

Hastalar, ayrıca tedavi başlangıcındaki AST değerleri Sumie S. ve arkadaşlarının bir çalışmasındaki kesim değeri olan 63 U/L'nin üzerinde ve altında kalanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk grupta 20 kişi, ikinci grupta 18 kişi yer aldı (177).

Transarteriyel kemoembolizasyon öncesi elde olunan serum AFP değerlerine göre hastalar ≤ 400 IU/ml (Grup1) ve >400 IU/ml (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (189). Buna göre ilk grupta 31 hasta, diğerinde 7 hasta yer aldı ve değerler sağkalım hesaplamasında kullanıldı. Sadece 8 hastada işlem sonrasında AFP değerine ulaşılabilirdiğinden tedavi yanıtı değerlendirmesinde bu ölçütten yararlanılmadı.

Hastalarımıza portal venin patensisi tüm hastalarda elde edilmiş olan BT incelemeleri dikkate alınarak değerlendirildi. Portal vendeki troboz total, lobar ve segmental olarak 3 kategoride yapıldı. Tedaviye alınan 38 KHK'lı hastadan sadece 3'ünde ana portal venin lobar dalı tromboze idi. Diğer hastalarda portal ven ve dalları açıktı.

Her hasta için uygulanmış olan tedavi protokolü (ayrıntılar TAKE tekniği başlığı altında bölüm 2.3.2.4.4.' te verilmektedir) gözden geçirilerek hastalar 2 gruba ayrıldı. İlk gruptaki hastalarımızda kemotröpatik ajan olarak doksorubisin yanısıra, lipiodol ve polivinil alkol kullanılır iken, diğer grupta doksorubisin ve lipiodol ile birlikte gelfoam kullanılmış idi. İlk grupta 18, ikinci grupta 20 hastamız bulunuyordu.

Hastalarımız kullanılan anjiyografik girişim tekniğine göre de gruplandırıldı. Kateterizasyonu süperselektif yapılanlar bir grupta, selektif olarak yapılanlar diğer grupta toplandı. İlk grupta 26 hasta ikinci grupta ise 12 hasta vardı.

Hastalar postembolik sendrom gösterip göstermediklerine göre iki grupta değerlendirildi. Postembolik sendrom gösteren 20 hastamız vardı. Transarteriyel kemoembolizasyon uygulanan 38 hastadan 20'sinde (%51,3) ilk kemoembolizasyondan sonra 24-48 saat içerisinde postembolizasyon sendromu (PES) gelişti. PES gelişen sadece 4 hastaya semptomatik medikal tedavi uygulanırken diğer hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadı ve bu hastaların yakınmaları ortalama 5-15 gün içerisinde kendiliğinden düzeldi.

Hastalar işlem sonrası PES haricinde diğer komplikasyonların gelişmesine göre iki grupta toplandı. Komplikasyon gelişen grupta 10 hasta, gelişmeyen grupta ise 28 hasta vardı. Komplikasyon gelişen hastaların 4'ü (%10,5) TAKE işlemine bağlı olarak işlemi izleyen 30 gün içerisinde kaybedilen olgularımızdı. Kaybedilen hastanın 1'inde işlemden 3 gün sonra üst gastrointestinal kanaması ve peritonit gelişti. Bu hasta 10. günde ex oldu. Hastalardan 3'ü ise akut karaciğer yetmezliğine girerek yaşamlarını yitirmişlerdi. Bir hastada şiddetli ateş ve lökositozun gelişmesi nedeni ile yapılan BT kontrolünde tümör zemininde oluşan nekroz nedeni ile karaciğer absesi gelişmiştir. Abse US eşliğinde perkütan eksternal drenaj tekniği ile başarılı bir şekilde drene edilmiştir. Hastalardan 1'inde plevral efüzyon, 1'inde ise peritonit vardı. Diğer bir hastada asit ve ensefalopati bulunuyordu. İki hastada ise karaciğer enzimlerinde progresif yükselme ve sonrasında yetmezlik gelişti. Kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı hiç bir yan etki gözlenmedi.

Hastalar etiyojilerine göre gruplandırıldı. Etiyolojik neden hastaların 16'sında HBV (%42,1), 14'ünde HCV (%36,8), 2'inde alkol (%5,3), 2'sinde alkol+HBV (%5,3), 2'sinde idiopatik (%5,3), 1'inde HBV+HCV (%2,6), 1'inde ise ise kriptojenikti (%2,6). Etiyolojisinde HBV+alkol olan 2 hasta HBV grubuna, HCV+HBV olan bir hasta ise HCV grubuna eklenerek hastalar Hepatit-B Virüsü (HBV), hepatit-C virüsü (HCV) olanlar ve diğerleri olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. İlk grupta 18 hasta, ikinci grupta 15 hasta, 3.grupta 5 hasta yer aldı.

İlk TAKE işlemi sonrasındaki BT kontrol incelemelerinde kitlelerin lipiodol tutulum özelliklerine göre yapılan değerlendirmede Uchida ve ark.'nın kriterleri doğrultusunda hastalar 4 tipte toplandı (170). İzlemede BT yerine MRG incelemesi yapılmış bir hastamız ve işlem sonrası eksitus nedeniyle kontrol BT yapılamayan 5 hastamız gruplandırma dışında bırakıldı. Tip1 tutulum gösteren 9 hasta, Tip2 tutulum gösteren 11 hasta, Tip3 tutulum gösteren 5 hasta ve Tip4 tutulum gösteren 7 hasta vardı.Gruplar Tip1 (n=9) ve diğerleri (n=28) olmak üzere iki grupta toplandı ve çözümlenmeler bu iki grup üzerinden yapıldı.

Tedaviye bağlı tümördeki yanıt Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre yapıldı ve buna göre hastalar 4 gruba ayrıldı (167). Tip4 yanıt izlenen 10 hasta, Tip3 yanıt izlenen 3 hasta, Tip2 yanıt izlenen 18 hasta ve Tip1 yanıt izlenen 2 hasta vardı. Beş hasta işlem sonrası eksitus nedeniyle BT'si yapılamadığından değerlendirme dışında bırakılmıştır. İşlem sonrası istenilen tümör yanıt tipinin Tip4 tam yanıt olması ve gruplar arası dağılımın heterojen oluşu nedeniyle gruplar Tip4 yanıt izlenen hastalar ve diğerleri olmak üzere iki grupta toplandı ve çözümlenmeler bu iki grup üzerinden yapıldı.

Hastalar cinsiyetlerine göre kadın ve erkek olmak üzere iki grupta toplandı. İlk grupta 10, ikinci grupta ise 28 hasta vardı.

Hastalar ek hastalığı (koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği) olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İlk grupta 14 hasta, ikinci grupta ise 24 hasta vardı.

Hastalar Okada ve ark.'nın da belirlediği kesim değeri olan ≤ 60 yaş ve >60 yaş olmak üzere iki grupta toplandı (190,191). İlk grupta 12 hasta ikinci grupta ise 26 hasta vardı.

Transarteriyel kemoembolizasyon girişim sayısına göre hastalar, 1 kez ve daha fazla işlem yapılanlar olmak üzere iki grupta toplandı. İlk grupta 22 hasta ve ikinci grupta 16 hasta vardı.

Hastalar RFA yapılanlar ve yapılmayanlar olarak iki grupta toplandı. İlk grupta 4 hasta ve ikinci grupta 34 hasta vardı.

Hastalar PEE yapılanlar ve yapılmayanlar olarak iki grupta toplandı. İlk grupta 4 hasta ve ikinci grupta 34 hasta vardı.

Yığılımlı (kümülatif) sağkalım oranları ilk TAKE yapıldığı tarih, başlangıç noktası alınarak ve Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Tümörün karaciğerde kapladığı yüzde alana, tümör çapına, tümör odak sayısına, Child sınıflamasına, Okuda evrelemesine, işlem öncesi serum AST ve AFP değerlerine, PVT bulunmasına, kullanılan embolizan ajanın tipine, embolizasyonun selektif-süperselektif olarak yapılış tipine, PES valığına, işlem sonrası gelişen komplikasyonlara, etiyolojiye, lipiodol tutulum tipine, işlem sonrası tümör yanıt tipine, cinsiyete, ek hastalık varlığına, yaşa, işlem sayısına, RFA ve PEE yapılmasına göre oluşturulan gruplar dikkate alınarak sağkalım oranları Logrank testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. İkili karşılaştırmadan anlamlı bir ilişki çıkması beklenen gruplar arası karşılaştırmalar nonparametrik olarak Yate's doğrulaması ile birlikte Ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Lipiodol tutulumu göre oluşturulan dört grup için, Kaplan-Meier metodu kullanılarak sağkalım oranları belirlendi. Ancak Logrank testi için grup sayıları dengeli olmadığından hastalar Tip1 (n=9, %28.1) ve diğerleri (n=23, %71.9) olmak üzere iki grupta toplanarak çözümlenmeye gidildi. Gruplandırma Tip1 hastaların ayrı tutulması tedavide asıl amaçlanan tutulum tipinin bu grup hastalardan oluşmasıdır. Lipiodol tutulumu ölçütü için toplam 32 hasta gruplandırmalara katılmış olduğu için tüm karşılaştırma çözümlenmelerinde 32 hastadan oluşan örneklem kullanılmıştır.

Tedavi sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesi ilk iki ay içinde kaybedilen 5 KHK'lu hastada yapılamamıştır. Bir hastanın takibinde MRG kullanılmıştır. Takip tetkiklerinde 33 hastanın 10'unda (%30,3) tam yanıt, 3 hastada (% 9,1) kısmi yanıt, 18 hastada stabil hastalık (% 55,5) izlenmiştir. İki hastada progresyon (%6,1) saptanmıştır. Tedaviye bağlı tümördeki yanıt tiplerine göre oluşturulan dört grup için Kaplan-Meier metodu kullanılarak sağkalım oranları belirlendi.

Ancak Logrank testi için grup sayıları dengeli olmadığından ve TAKE sonrası amaçlanan tümöral yanıt tipinin Tip4 tam yanıt olması nedeniyle hastalar Tip4 ve diğerleri olmak üzere iki grupta toplanarak çözülemeye gidildi. Gruplandırma Tip4 hastaların ayrı tutulması tedavide asıl amaçlanan yanıt tipinin bu grup hastalardan oluşmasıdır. Tedaviye bağlı tümördeki yanıt tipleri için toplam 33 hasta gruplandırmalara katılmış olduğu için tüm karşılaştırma çözülemelerinde 33 hastadan oluşan örneklem kullanılmıştır.

Tüm istatistiksel işlemler SPSS istatistik programıyla (SPSS Inc, USA, Windows istatistik software 11 versiyonu) yapılmıştır.

4.1. TAKE'DA KULLANILAN TEKNİK:

Çalışma grubumuzu oluşturan hastalarımızda benzer teknik ve protokoller ile TAKE işlemi uygulanmıştır. Buna göre en az 8 saat açlık sonrası kliniğimize gelen tüm hastalara TAKE öncesi rutin tanısal karaciğer anjiyografisi uygulanarak normal vasküler anatomi, tümörün beslendiği vasküler yapılar ve tümörün damarlanma durumu, tümör içi arteriovenöz şantlar ile portal ven trombozu varlığı değerlendirilmiştir. Anjiyografi incelemesi Phillips marka Anjiyografi cihazı ile yapılmıştır. Seldinger tekniği ile femoral arterden yapılan girişim sonrasında 5 F konvansiyonel anjiyografi kateteri kullanılarak selektif çöliyak ve superior mezenterik arter anjiyografileri yapılmıştır. Çöliyak arter ve dalları (hepatik arter, gastroduodenal arter ve diğerleri), gastroduodenal arter çıkış noktası ve tümörü besleyen arter dalları ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur. Hastaların 32'si hepatik arterden beslenirken, 1 hastada sol hepatik arter trunkus çölyakustan çıkıyordu. 4 hastada sağ hepatik arter ve 2 hastada ise hepatik arter superior mezenterik arterden çıkıyordu. 13 hastada (%33,3) TAKE işlemi selektif olarak lobar ya da arteria hepatica propriadan uygulanırken, geriye kalan 26 hastada (%66,6) süperselektif (segmental ya da subsegmental) TAKE uygulanmıştır. Süperselektif TAKE işleminde 5F konvansiyonel anjiyografi kateteri içinden 0.016 inch kılavuz tel aracılığı ile 2.5 ya da 3 F koaksial

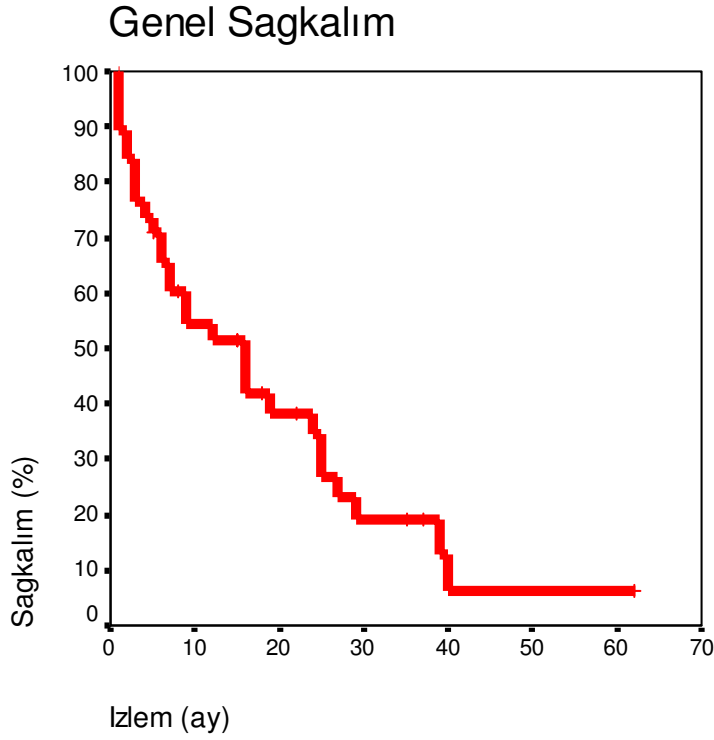
mikrokateter tümörü besleyen segmental, subsegmental hepatik arter dallarına ilerletilerek kemoembolizasyon gerçekleştirilmiştir. Kateterin ucu istenilen artere yerleştirildikten sonra TAKE'da kullanılacak lipiodol (lipiodol ultra-fluide; Laboratoire Guerbet, France), Doksorubicin 60mg (Adriamycin; Pharmacia-Up john, Kalamazoo, MI) ve 10cc non-iyonik kontrast madde (Ultravist 300/100ml; Schering, Almanya) karışımından oluşan emülsiyon hazırlanmıştır. Kullanılan lipiodol dozu tümör çapına göre değişmekle birlikte 10-20 ml olarak belirlenmiştir. Tüm hastalarda rutin olarak 60 mg Doksorubicin kullanılmıştır. Kontrast madde miktarı genelde lipiodol dozunun yarısı kadar olmuştur. Karıştırma işlemi steril metal bir kapta yapıldıktan sonra homojeniteyi sağlamak amacı ile emülsiyon 2 adet 50 ml'lik enjektöre çekilmiştir. Bu enjektörler daha sonra üç yollu musluk ile birleştirilmiş ve emülsiyonun homojen olması için karşılıklı 10-15 kez itilerek karıştırılmıştır. Hazırlanan bu emülsiyon daha önceden ilgili artere yerleştirilen kateterden fluoroskopi kontrolü altında kan akımında geri akım oluşmaya başlayınca kadar yavaş yavaş enjekte edilmiştir. Tümörün birden fazla arteriyel daldan beslendiği hastalarda her artere enjekte edilecek emülsiyon miktarı daha önceden çekilen tanısal anjiografide arterin tümörün beslenmesine katılım oranı göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Emülsiyonun verilmesinden sonra noniyonik kontrast madde ile karıştırılan 20 hastada gelfoam parçacıkları 18 hastada ise PVA partikülleri (150-250µm) yine fluoroskopi kontrolünde arteriyel akım durana dek enjekte edilmiştir. İlgili hepatik arter dalında kan akımının durduğu saptanınca kateter ana hepatik artere geri çekilerek kontrol anjiogramlar alınmıştır. Tümörün vaskülaritesinin tam olarak ortadan kaldırıldığı tespit edilince ve başka bir arteriyel beslenmesi olmadığı gözlenince işleme son verilmiştir. TAKE işlemi 6 hastada 3 kez, 10 hastada 2 kez ve 23 hastada 1 kez yapılmıştır (toplam 61, ortalama 1.56). Hastalardan 1'ine 2 kez diğer birine ise 1 kez PEE yapılmıştır. 2 hastada rezeksiyon sonrası nüks nedeniyle birine 2 diğerine 3 kez TAKE yapılmıştır. Bir hastaya 3 kez TAKE ardından karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Hastalardan 2'sine birer kez RFA uygulanmıştır. Hastaların 2'sine ise hem PEE hem de RFA yapılmıştır. 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 3 hafta, en fazla 4 hafta olmuştur.

4.2. TAKE SONRASINDA HASTA İZLEMİ:

Transarteriyel kemoembolizasyon sonrasında kullanılan lipiodolün tümör içinde ve çevre karaciğer parankiminde birikim ve dağılımını tespit etmek için tedaviden ortalama 3-4 hafta sonra BT (kontrastsız ve kontrastlı) incelemesi yapılmıştır. Lipiodolün tümör içerisinde ve çevre karaciğer parankiminde tutulum paterni değerlendirilmiştir. BT incelemelerinde lipiodol barındırmayıp kontrast tutan tümör odağı saptandığında yani TAKE'nin tüm tümör alanlarına uygulanamadığı hastalarda, ilk ay içerisinde TAKE işlemi tekrarlanmıştır. Transarteriyel kemoembolizasyonun tümör dokusunun tamamında etkin olduğu gözlemlendiğinde takibe tümör rekürensi yönünden 3. ve 6. aylar ile bundan sonra her 6 ayda bir kontrastsız ve kontrastlı BT incelemeleri ile devam edilmiştir. Yapılan incelemelerde kontrast tutulumu gösteren yeni bir odak fark edildiğinde tedavi tekrarlanmıştır. Takip sırasında 5 hasta TAKE sonrası eksitus olduğundan kontrol BT yapılamamıştır. Hastalardan 1'ine MRG yapılmıştır. Onaltı hastada nüks ya da tedaviye cevabın yetersizliği nedeniyle TAKE işlemi tekrar uygulanmıştır.

5. BULGULAR

Hastaların sağkalım süreleri Ağustos 1998'den Ekim 2005 tarihine kadar olan toplam 86 aylık süre aralığında değerlendirilmiştir. TAKE uygulanan 38 hastadan Ekim 2005'e kadar yaşamakta olanların sayısı 9 iken eksitus olanların sayısı 29 olarak belirlenmiştir. Yaşayan grupta en uzun yaşama süresi 62 ay, eksitus olan grupta ise 1 aydır. Tüm hastaların ortalama sağkalım süresi 18 ay olarak belirlenmiştir. Kümülatif sağkalım oranları sırasıyla 12, 24 ve 36 ay için %52, %35 ve %19 olarak bulunmuştur (Grafik 2).



Grafik 2: Genel sağkalım oranları

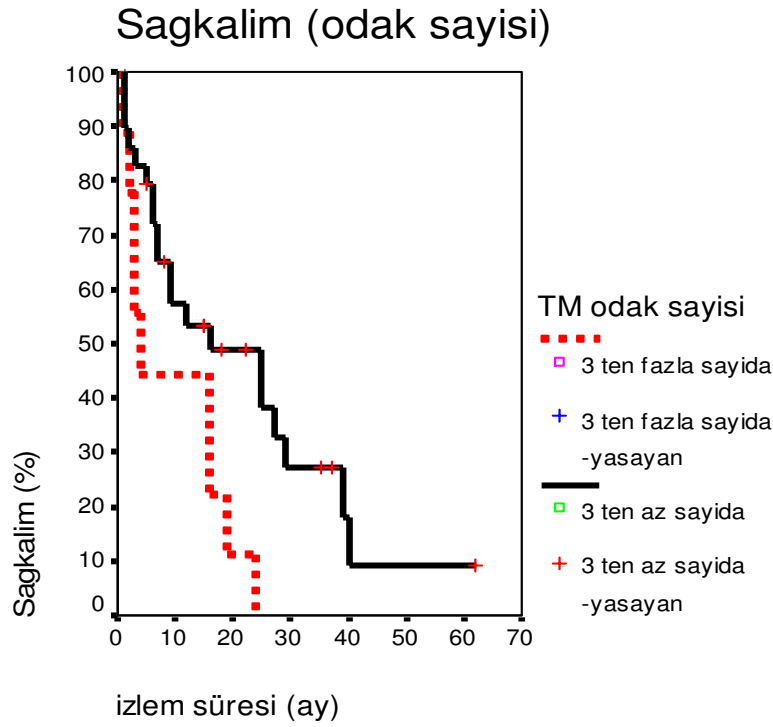
Kitlelerin karaciğerde kapladıkları yüzde alan, tümör çapı, KHK odak sayısı, Child sınıflaması, Okuda evrelemesi, serum AST değeri, AFP değeri, PVT, embolizan ajan, TAKE tekniği, PES, TAKE sonrası komplikasyonlar, etiyoloji, lipiodol tutulum tipi, tümör yanıt tipi, cinsiyet, ek hastalık varlığı, hasta yaşı, TAKE işlem sayısı gibi prognostik faktörlerin sağkalıma etkileri ayrı ayrı değerlendirilmiş gruplandırmalar ve grupların sağkalım açısından karşılaştırma sonuçları Tablo 2'de toplu olarak verilmektedir.

Gruplar	Olgu Sayısı	P değeri	Gruplar	Olgu sayısı	P değeri
Karaciğer tutulumu %		0,820	Postembolektomi Send		0,139
< %50	33		Var	20	
> %50	5		Yok	18	
Tümör çapı		0,946	Komplikasyon		<0,05
≤ 5 cm	23		Var	10	
> 5 cm	15		Yok	28	
Odak sayısı		<0,05	Etiyoloji		0,316
≤ 3 odak	29		HBV	18	
> 3 odak	9		HCV	15	
Child sınıfı		0,096	Diğer	5	
A	20		Lipiodol tutulum tipi		0,05
B	15		Tip 1	9	
C	3		Diğer tipler	23	
Okuda evresi		0,122	Tümör yanıt tipi		<0,05
I	17		Tip 4	10	
II	18		Diğer tipler	23	
III	3		Cinsiyet		0,762
AST değerleri		0,376	Kadın	10	
≤ 63 U/L	18		Erkek	28	
> 63 U/L	20		Ek hastalık		0,731
AFP değeri		<0,01	Var	14	
≤ 400 ng/ml	31		Yok	24	
> 400 ng/ml	7		Hasta yaşı		<0,01
Portal ven trombozu		0,450	≤ 60	12	
Var	3		> 60	26	
Yok	35		TAKE işlem sayısı		0,512
Embolizan		0,235	1 kez yapılanlar	22	
Gelfoam	20		>1 kez yapılanlar	16	
Polivinilalkol	18		RFA		0,400
Teknik		0,539	Yapılanlar	4	
Selektif	12		Yapılmayanlar	34	
Süperselektif	26		PEE		0,169
			Yapılanlar	4	
			Yapılmayanlar	34	

Tablo 2: Gruplandırmalar ve grupların sağkalım açısından karşılaştırma sonuçları
 AST: Aspartat amino transferaz, AFP: Alfafetoprotein, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüs, RFA: Raddofrekans ablasyon, PEE: Perkütan etanol enjeksiyon, TAKE: transarteriyel kemoembolizasyon.

Kitlelerin karaciğer içinde kapladıkları yüzde alana ($p=0,820$) ve tümör çapına ($p=0,946$) göre oluşturulan gruplarda, sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Karaciğer KHK odak sayısı ≤ 3 olanlar (Grup 1) ile >3 olanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılıp, sağkalıma olan etkileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 1’de 12, 24 ve 36 ay için sağkalımlar sırasıyla %53, %49, %27 ve grup 2’de sırasıyla %44, %0, %0 olarak bulunmuştur (Grafik 3). Grup 1 ve grup 2’nin ortalama sağkalım süreleri sırayla 22 ve 10 ay olarak bulunmuştur.



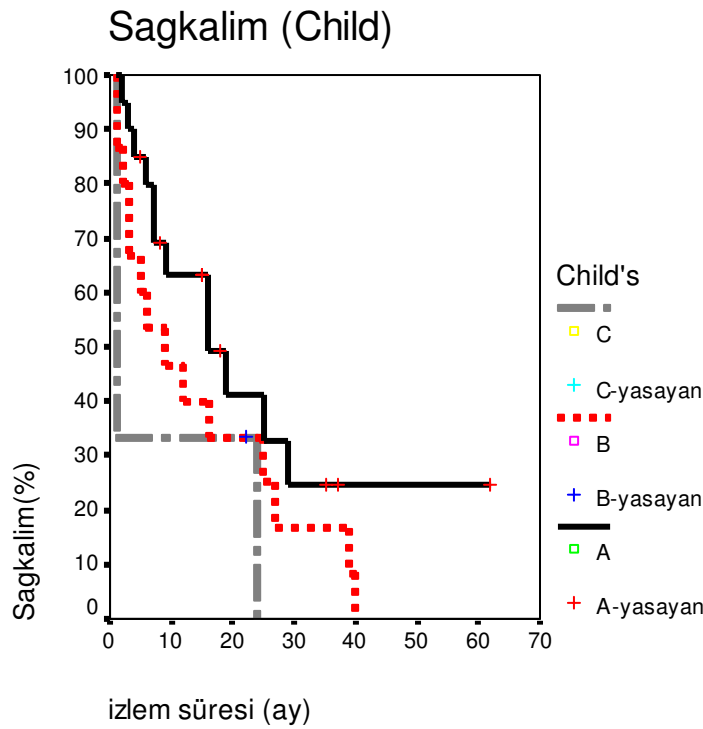
Grafik 3: Karaciğerdeki KHK odak sayısına göre sağkalım oranları

Karaciğer hücreli kanser hastalarının ortalama sağkalım süreleri, karaciğer fonksiyon rezervlerine göre değerlendirildiğinde Child A grubunda 26 ay bulunurken, Child B grubunda 15 ay ve Child C grubunda 9 ay olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Child Evresi	Ortalama Sağkalım Süresi
A	26ay
B	15ay
C	9ay

Tablo 3: Child sınıflamasına göre ortalama sağkalım süreleri

Gruplar arası sağkalım oranları karşılaştırıldığında ise arada istatistiksel olarak anlamlı değere yakın bir sonuç elde edilmiştir ($p=0,096$). Child A grubunda TAKE sonrası 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları %63, %41, %25, Child B grubunda %40, %33, %17 iken ve Child C grubunda ise bu oranlar %33, %0 ve %0 olarak bulunmuştur (Grafik 4).



Grafik 4: Child sınıflamasına göre sağkalım oranları

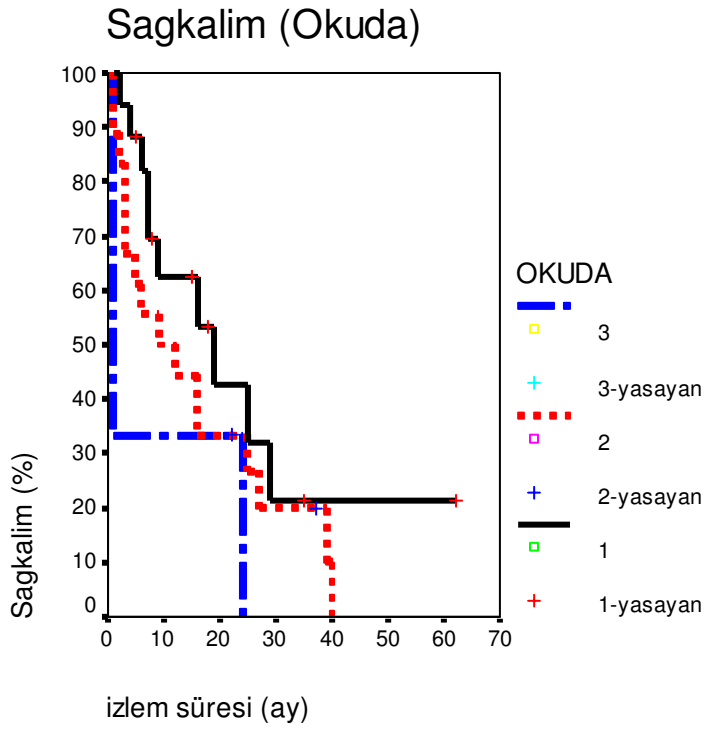
Hastaların Okuda sınıflamasına göre ortalama sağkalım süresi araştırıldığında Okuda I evredeki hastalarda 25 ay, Okuda II evredeki hastalarda 16 ay ve Okuda III evredeki hastalarda ise 9 ay olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Okuda Evresi	Ortalama Sağkalım Süresi
Evre I	25ay
Evre II	16ay
Evre III	9ay

Tablo 4: Okuda evresine göre ortalama sağkalım süreleri

Evreler arası sağkalım oranları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0,122$). Okuda I evredeki hastalarda TAKE sonrası 12, 24 ve

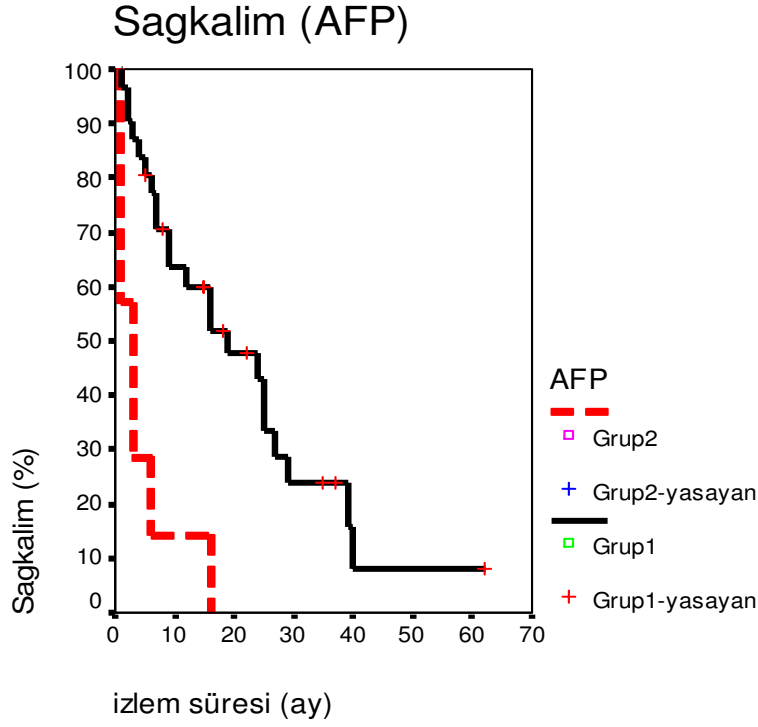
36 aylık sağkalım oranları %62, %43, %21, Okuda II evredeki hastalarda %44, %33, %20 iken ve Okuda III evredeki hastalarda ise bu oranlar %33, %0 ve %0 olarak bulunmuştur (Grafik 5).



Grafik 5: Okuda evresine göre sağkalım oranları

Tedavi başlangıcındaki serum AST değerleri 63 U/L'nin üzerinde ve altında kalanlar olmak üzere iki gruba ayrılıp sağkalıma etkileri açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,376$) (Tablo 7).

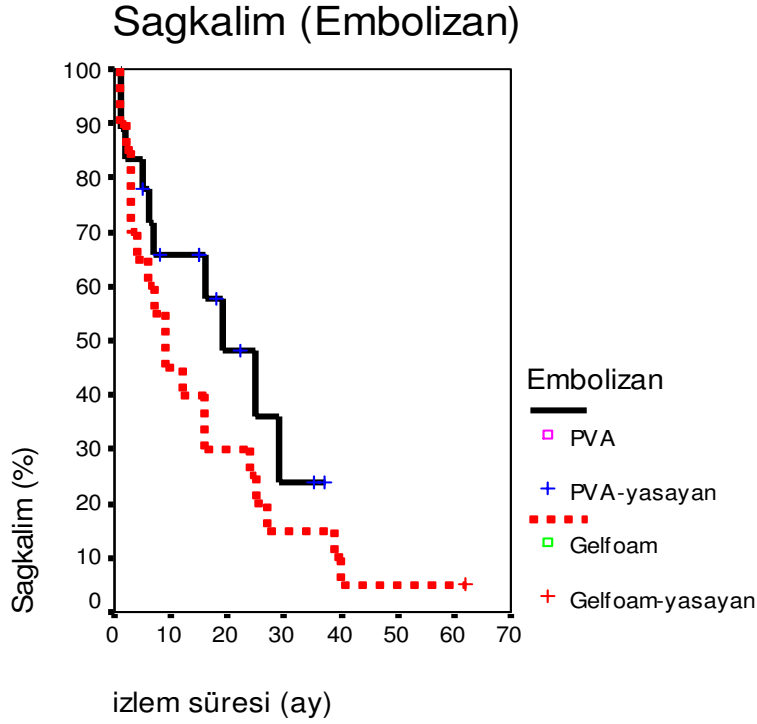
Serum AFP değerlerine göre hastalar ≤ 400 IU/ml (Grup1) ve >400 IU/ml (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrıldığında, sağkalımlar sırasıyla Grup1'de 12, 24 ve 36 ay için %60, %43, %24 ve grup2'de %14, %0, %0 olarak bulunmuştur ($p<0,01$). (Grafik 6). Grup1 ve grup2'nin ortalama sağkalım süreleri sırayla 22 ve 4 ay olarak bulunmuştur.



Grafik 6: Serum AFP seviyesine göre sağkalım oranları

Portal ven trombozu olup olmasına göre grupların sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,450$).

Kullanılan embolizan ajana göre sağkalım oranları gelfoam kullanılan grup için 12, 24 ve 36 aylık sağkalım sırasıyla %40, %25 ve %15 ve PVA kullanılan grup için 12, 24 ve 36 aylık sağkalım sırasıyla %65, %48 ve %24 olarak bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,235$) (Grafik 7).

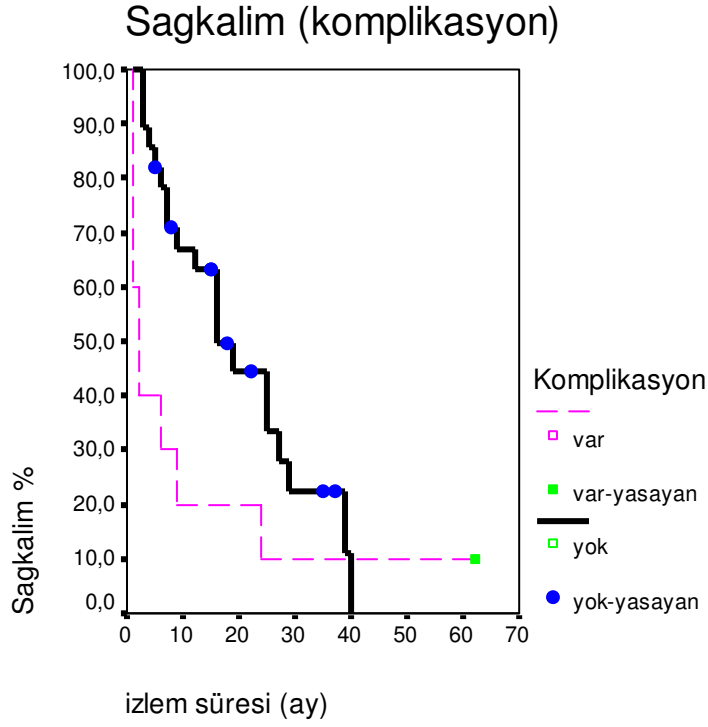


Grafik 7: Embolizan ajana göre sağkalım oranları

Transarteriyel kemoembolizasyon tekniği süperselektif ve selektif olmasına göre sağkalıma etkileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,539$).

Postembolizasyon sendromu gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında sağkalıma etki yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,139$).

Komplikasyon izlenen ve izlenmeyen iki grup karşılaştırıldığında sağkalıma etki yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,046$) (Grafik 8). Sağkalımlar sırasıyla komplikasyon gelişen grupta 12, 24 ve 36 ay için %20, %10 ve %10 iken komplikasyon gelişmeyen grup için ise %63, %45 ve %22 olarak bulundu. Ortalama sağ kalımlar ilk grupta 11 ay iken diğer grupta 20 ay'dır.



Grafik 8: Komplikasyon gelişip gelişmemesine göre sağkalım oranları

Etiyolojilerine göre oluşturulan 3 grup sağkalıma etki açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,316$).

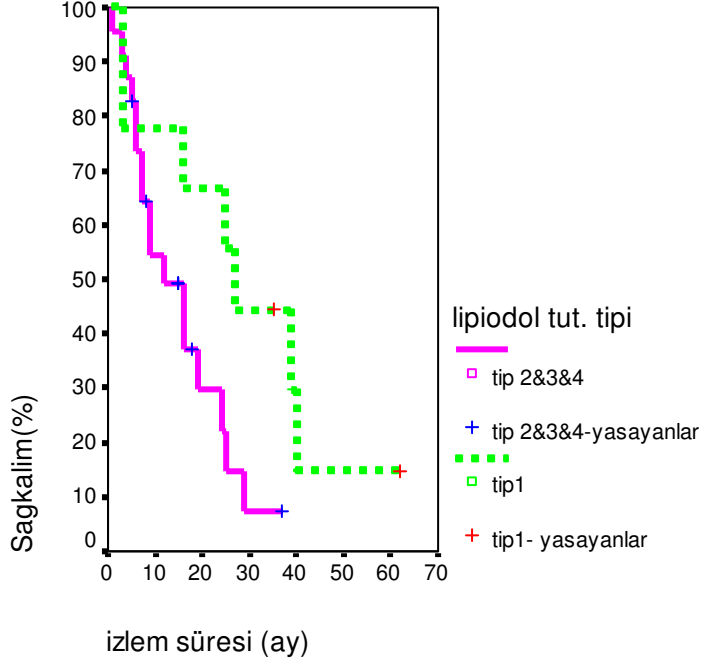
Lipiodol tutulum tiplerine göre KHK hastalarında ortalama sağkalım süresi Tip1' de 29 ay (9 hasta), Tip2'de 16 ay (11 hasta), Tip3'te 11 ay (5 hasta) ve Tip4'te 18 ay (7 hasta) olarak bulundu ($p=0,136$) (Tablo 5).

Lipiodol Tutulum Tipi (%)	Ortalama Sağkalım Süresi
Tip 1 (%28,1)	29ay
Tip 2 (%34,4)	16ay
Tip 3 (%15,6)	11ay
Tip 4 (%21,9)	18ay

Tablo 5: Lipiodol tutulum tiplerine göre ortalama sağkalım süreleri

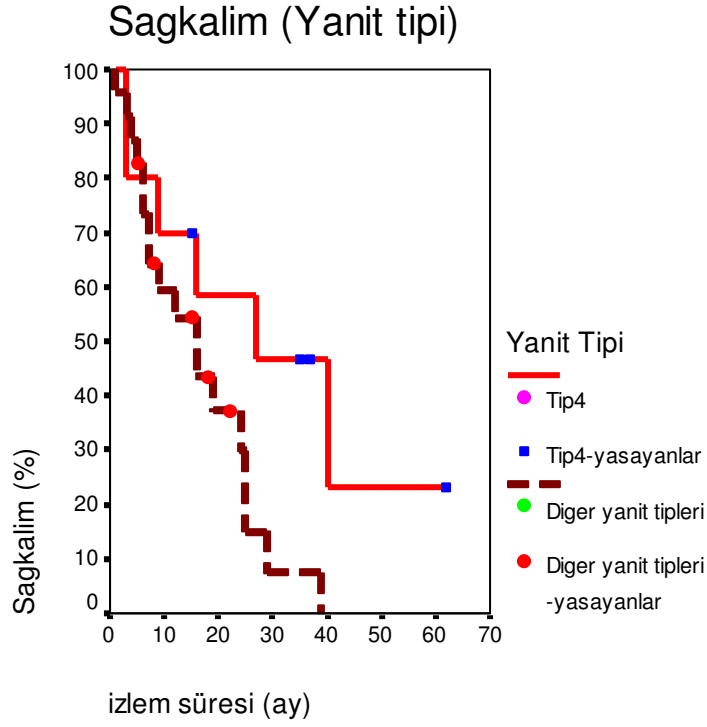
Çalışma grubumuzu tip1 tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayırdığımızda Tip1'de sağkalım oranları 12 ay %78, 24 ay %67 ve 36 ay %44 iken diğer tutulum tiplerinde ise (Tip2&3&4) sağkalım oranları sırasıyla 12 ay %49, 24 ay %22 ve 36 ay %0,7 olarak bulunmuştur ($p=0,05$) (Grafik 9).

Sagkalim (Lipiodol tutulum tipi)



Grafik 9: Lipiodol tutulum tipine göre sağkalım oranları

Tümöral yanıt tipleri sağkalıma etki açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p<0,05$). Tip4 yanıt ve diğer yanıt tipleri ayrı iki grup olarak gruplandırıldığında Tip4 yanıt grubunda 12, 24 ve 36 ay için sağkalımlar sırasıyla %70, %58, %47 ve diğer grupta (Tip 1&2&3) sırasıyla %54, %30, %7 olarak bulunmuştur ($p<0,05$) (Grafik 10).

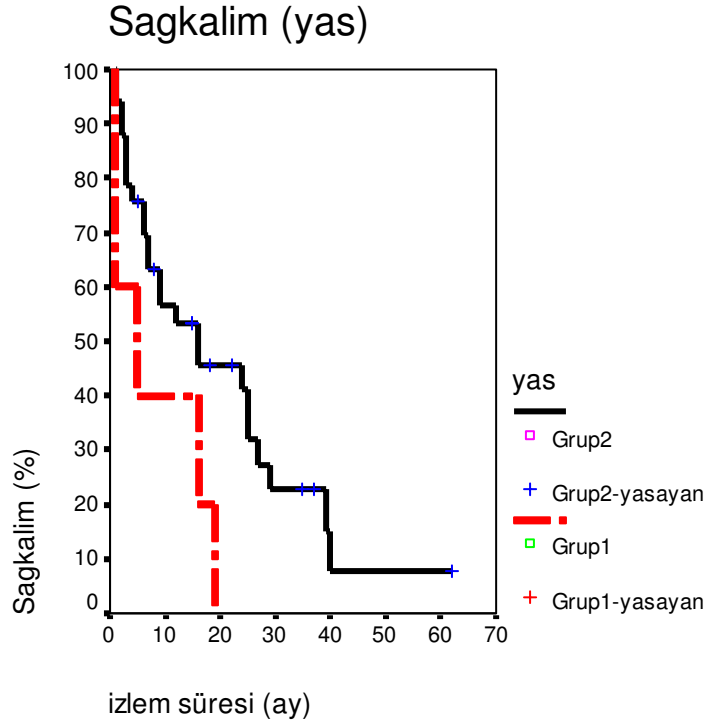


Grafik 10: Yanıt tipine göre sağkalım oranları

Cinsiyetlerine göre hasta gruplarının sağkalıma etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,762$).

Ek hastalık varlığına göre hasta gruplarının sağkalıma etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,731$).

Hastalar ≤ 60 yaş (Grup1) ve >60 yaş (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrıldığında, grup1 için 12, 24 ve 36 aylık sağkalım sırasıyla %33, %0, %0 ve grup2 için sırasıyla %60, %50, %28 olarak bulunmuştur ($p=0,01$) (Grafik 11). Grup1 ve grup2'nin ortalama sağkalım süreleri sırayla 9 ve 23 ay olarak bulunmuştur.



Grafik 11: Yaş dağılımına göre sağkalım oranları

Transarteriyel kemoembolizasyon işlem sayısına göre ayrılan iki grubun sağkalıma olan etkileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,512$).

Radyofrekans ablasyon tedavisi yapılmasına göre hasta gruplarının sağkalım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,400$).

Perkütan etanol enjeksiyonu yapılmasına göre hasta gruplarının sağkalım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,169$).

Kullanılan embolizan ajanın tipiyle, PES, komplikasyonlar, işlem sayısı, tümör yanıt tipi ve lipiodol tutulum tipi karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. P değerleri sırasıyla 0.729, 0.278, 0.729, 0.249, 0.411'dir.

Lipiodol tutulum tipleri ile tümör yanıtı arasında yapılan karşılaştırmada çok anlamlı bir ilişki bulundu. Aynı şekilde lipiodol tutulum tipleri ile kullanılan teknik arasında anlamlı bir ilişki bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara varılan karşılaştırmalar, karşılaştırılan grup büyüklükleri ve çözümleme sonuçları Tablo 6'da sunulmaktadır.

	Tip1 Lipiodol tutulumu gösteren olgu sayıları	Diğer Tiplerde tutulum gösteren olgu sayıları	P değeri
Teknik			<0,05
Selektif	0	10	
Süperselektif	9	13	
Tümör yanıtı			<0,01
Tam	6	3	
Diğer	3	20	

Tablo 6: Lipiodol tutulum tipiyle kullanılan teknik ve tümör yanıtının Ki-kare tablosu

Lipiodol tutulum tipleri ile PES, komplikasyonlar, KHK boyutu, KHK odak sayısı, karaciğerde KHK ile tutulan % alan, TAKE işlem sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. P değerleri sırasıyla 0.122, 1.00, 0.422, 0.640, 0.288'dir.

İşlem sonrası tümör yanıt tipleri Tip1 ve diğerleri şeklinde gruplandırılıp PES, embolizasyon tekniği, karaciğerde KHK ile tutulan % alan, KHK boyutu ve KHK odak sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. P değerleri sırasıyla 0.214, 0.101, 0.515, 0.187, 0.294'dür.

TAKE işlem sayısı ile PES, komplikasyonlar, KHK odak sayısı, KHK boyutu ve karaciğerde KHK ile tutulan % alan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. P değerleri sırasıyla 0.325, 1.00, 0.706, 0.182, 1.00'dır.

Hasta yaş grupları ile işlem öncesi AST değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sadece AST ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara varılan karşılaştırmalar, karşılaştırılan grup büyüklükleri ve çözümleme sonuçları Tablo 7'de sunulmaktadır.

	≤ 60 yaş grubu olgu sayıları	>60 yaş grubu olgu sayıları	P değeri
AST			<0,05
≤ 63 U/L	0	18	
> 63 U/L	5	15	

Tablo 7: Yaş gruplarıyla serum AST değerlerinin Ki-kare tablosu
AST: Aspartat aminotransferaz

Hasta yaş grupları ile komplikasyonlar, PES ve işlem öncesi AFP değeri ve etiyojisine göre hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak ≤ 60 yaş grubu 12 hastanın 8'i etiyojisi HBV olan grupta yer almıştır. P değerleri sırasıyla 0.694, 1.00, 0.223, 0.146'dır.

Serum alfafetoprotein değerleri KHK odak sayısı ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Odak sayısı multipl olanlarda AFP değerleri >400 IU/ml olma eğilimindedir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara varılan karşılaştırmalar, karşılaştırılan grup büyüklükleri ve çözümleme sonuçları Tablo 8'de sunulmaktadır.

	Karaciğerde KHK odak sayısı ≤ 3 odak	Karaciğerde KHK odak sayısı >3 odak	P değeri
AFP			$<0,05$
≤ 400 IU/ml	26	5	
> 400 IU/ml	3	4	

Tablo 8: Karaciğerde KHK odak sayısı ile serum AFP değerlerinin Ki-kare tablosu
AFP: Alfafetoprotein

Serum alfafetoprotein değerleri KHK etiyojisi ile karşılaştırıldığında etiyojisinde diğer etmenler ve HBV olan hasta grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.05$). HBV pozitif olanlarda AFP değerleri >400 IU/ml olma eğilimindedir. AFP değerleri >400 IU/ml olan 7 hastanın 5'i HBV pozitif grupta ve 2'si diğer etiyojik grupta yer almıştır. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara varılan karşılaştırmalar, karşılaştırılan grup büyüklükleri ve çözümleme sonuçları Tablo 9'da sunulmaktadır.

	AFP ≤ 400 IU/ml olan hastalar	AFP >400 IU/ml olan hastalar	P değeri
Etiyoloji			$=0,05$
HBV	13	5	
HCV	15	0	
Diğer	3	2	

Tablo 9: KHK etiyojisi ile serum AFP değerlerinin Ki-kare tablosu
AFP: Alfafetoprotein, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüs

Serum alfafetoprotein değerleri KHK apı, karaciğerde KHK ile tutulan %alan, serum AST değerleriyle karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. P değerleri sırasıyla 0.581, 0.661 ve 0.563'tür.

İşlem sonrası komplikasyon gelişmesine göre oluşturulan gruplar ile PES, KHK'in karaciğerde tuttuğu %alan, KHK odak sayısı ve boyutu, AFP değerleriyle karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. P değerleri sırasıyla 0.062, 0.298, 0.673, 0.473, 0.351'dir.

Radyofrekans ablasyon yapılan hasta gruplarıyla PES, işlem sonrası gelişen komplikasyonlar, tümör yanıt tipleri ve lipiodol tutulum tipleri karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. P değerleri sırasıyla 0.698, 1.00, 0.649, 0.689'dir.

Perkütan etanol enjeksiyonu yapılan hasta gruplarıyla PES, işlem sonrası gelişen komplikasyonlar, tümör yanıt tipleri ve lipiodol tutulum tipleri karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. P değerleri sırasıyla 0.698, 0.279, 0.649, 0.311'dir.

5. OLGU ÖRNEKLERİ:

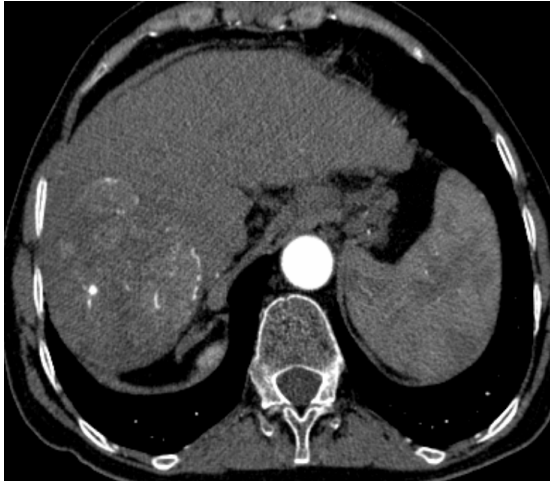
Olgu 1:



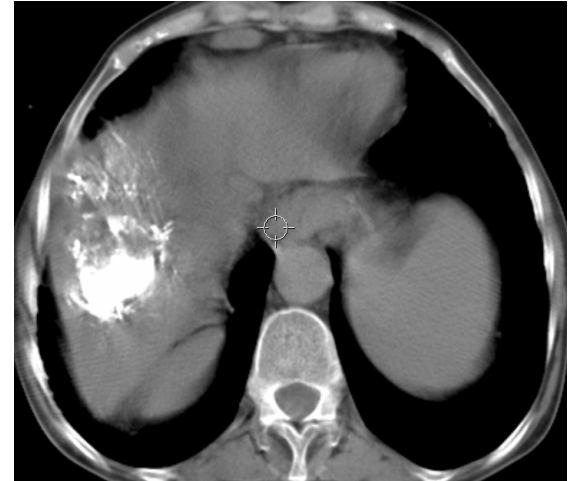
A



B



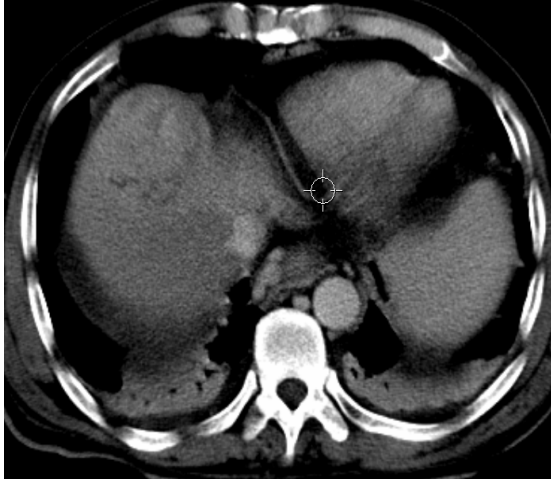
C



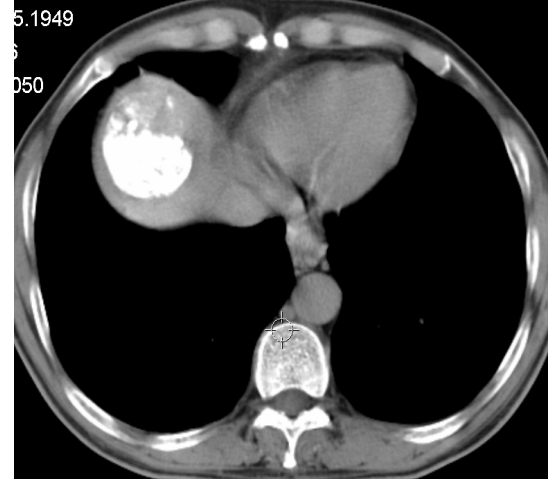
D

Resim 4: Karaciğer sağ lobta yerleşik KHK. A. Karaciğer sağ hepatik arterden yapılan enjeksiyonda karaciğer domunda kitlesel lezyonda boyanma izleniyor. B. Kemoembolizasyon sonrası elde olunan anjiogramda tümöral vasküler yapıların lipiodol ile infiltre olduğu izleniyor. C. TAKE öncesi kontrastlı BT incelemesi. D. Take sonrası kontrastsız BT incelemesi. Kitle içerisinde Tip3 lipiodol birikimi izleniyor

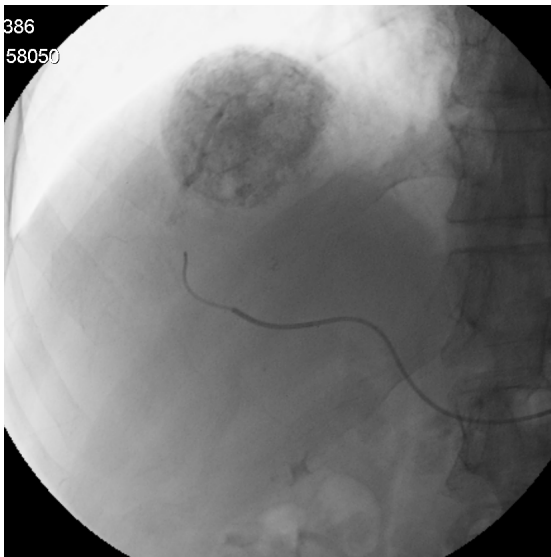
Olgu 2:



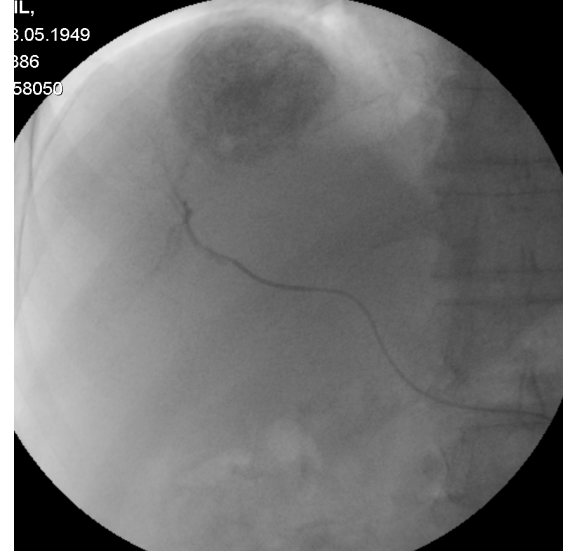
A



B



C



D

Resim 5: Karaciğer sağ lob segment 8 yerleşimli KHK hastası. A. Kontraslı BT incelemesinde parankimle izodens kitlesel lezyon izleniyor. B. TAKE sonrası kontrastlı BT incelemede Tip2 lipiodol tutulumu izleniyor. C. Süperselektif kemoembolizasyon işlemiinde tümör lipiodol ile tamamen boyanmış görünüyor. D. Anjiyografide tümörün besleyici arteri tama yakın oklude izleniyor.

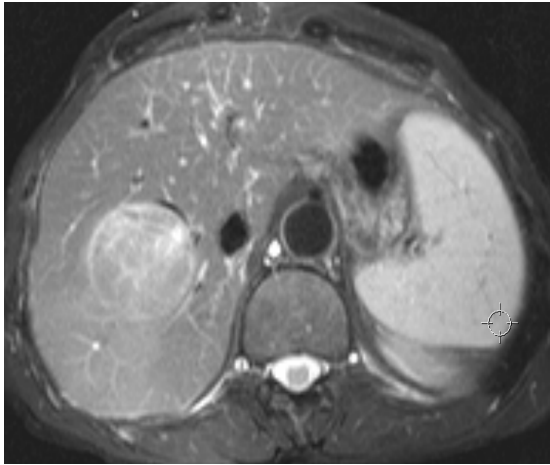
Olgu 3:



A



B



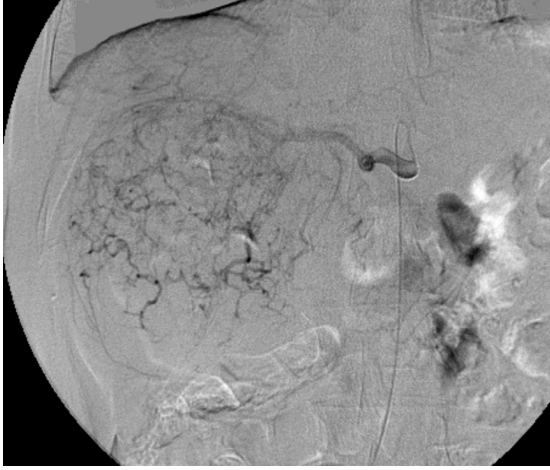
C



D

Resim 6: Karaciğer segment 7-8 bileşkesinde KHK hastası. A. Süperselektif olarak yapılan enjeksiyonda belirgin tümöral boyanma izleniyor. B. TAKE sonrası elde olunan röntgenogramda tümörde belirgin lipiodol tutulumu izleniyor. C. TAKE öncesi T2 ağırlıklı MRG kesitinde hiperintens kitlesel lezyon izleniyor. D. TAKE sonrası kontrastlı BT incelemesinde tümörde Tip1 lipiodol tutulumu izleniyor.

Olgu 4:



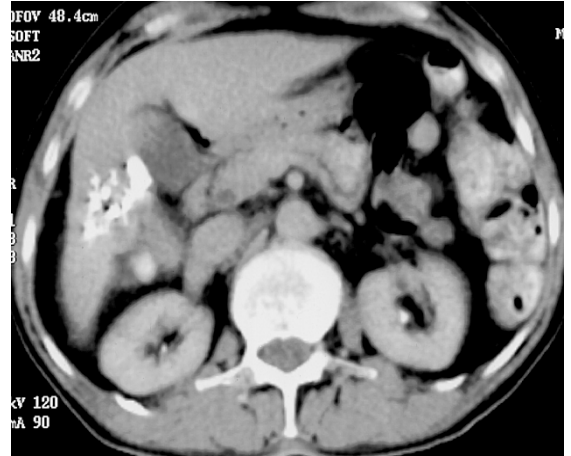
A



B



C



D

Resim 7: Karaciğer büyük boyutta KHK hastası. A. Anjiografide kitlesel lezyonda tümöral vasküler boyanma izleniyor. B. TAKE sonrası elde olunan görüntüde lipiodol tutulumu izleniyor. C. TAKE öncesi kontrastlı BT incelemesinde arteryel fazda kitlerde periferik boyanma izleniyor. D. TAKE sonrası kontrastlı BT incelemesinde tümörde tama yakın regresyon ve Tip2 lipiodol tutulumu izleniyor.

6. TARTIŞMA:

Karaciğer hücreli kanser tüm dünyada mortalitesi en yüksek kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. Bir çok hastada tanı anında tümör inoperable'dır. Opere edilebilir hastalarda cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu kür için var olan tek seçenektir (192). Tedavisiz olgularda sağkalım oranları oldukça değişkenlik göstermekle birlikte hastaların prognozu karaciğer rezervi, tümörün morfolojik yapısı, serum albumin ve bilirubin değerleri, Okuda ve Child evresi, asit varlığı gibi faktörlerle etkilenmektedir (100,191,190,193,194). Özel bir tedavi almamış 229 KHK hastası Okuda ve ark.'ları tarafından geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve tüm grubun ortalama sağkalım süresi 1.6 ay olarak bulunmuştur (100). Bu çalışmada Okuda evrelerine göre ortalama sağkalım süresi Evre III için 0.7 ay, Evre II için 2.0 ay ve Evre I için 8.3 ay'dır. Bir yıllık sağkalımlar sırasıyla Evre I için %35, Evre II için %10 ve Evre III için %0 olarak bulunmuştur. Yeung ve ark.'larının yaptığı retrospektif çalışmada yalnızca semptomatik tedavi alan 106 KHK hastasının ortalama sağkalımı 3 ay olarak bulunmuştur (191). Bir yıllık sağkalım ise Okuda I, II ve III evrelerine göre sırasıyla 5.1, 2.7 ve 1 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara büyük boyutlu tümör varlığı (hastaların %79'unda tümör boyutunun >5cm) ve portal ven tutulumunun (%63'ünde ana portal vende invazyon) neden olduğu görülmüştür.. Barbara ve ark.'larının yaptığı retrospektif bir başka çalışmada tek ve küçük (<5cm) KHK odağı olan ve tedavi almayan 39 sirozlu hastada sağkalım oranları 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %81, %55,7 ve %21 olarak bulunmuştur (193). Livraghi ve ark.'larının cerrahi rezeksiyon, PEE ve tedavi görmeyen üç grubun karşılaştırıldığı çalışmasında tedavisiz grupta 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla Child A ve tümör çapı<5cm olan grup için %86, %26 ve %11 iken, Child B ve tümör çapı <5cm olan grup için %65, %13 ve %0 olarak bulunmuştur (194). Bu sonuçlar hasta prognozunda tümörün biyolojik karakterinin ve hastalık evresinin önemini göstermektedir.

İnoperabl KHK hastalarında henüz standart bir palyatif tedavi yöntemi yoktur. KHK büyük oranda karaciğerin arteriyel sisteminden beslenen bir tümör olduğu için kan akımının blokajı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak bu hastalarda arteriyel akımın cerhi yöntemler ile blokajı yüksek morbitite ve mortaliteye yol açmaktadır. Yine tedavi seceneği olarak kullanılan sistemik kemoterapinin ciddi yan etkileri sorun yaratmaktadır. Bu ciddi yan etkilerini azaltmak amacıyla kemoterapötik ajanın tümör

bölgesine yüksek dozda direk olarak verilmesi ve bu ajanların tümör içinde kalma süresinin uzatılmasına yardımcı tekniklerin kullanılması ve transarteriyel yoldan kan akımı blokajı yapılarak lokal tümör kontrolü sağlayabilen kemoembolizasyon yöntemleri geliştirilmiştir (195). Karaciğer hücreli tümör uzun süre karaciğerde sınırlı kalmakta ve uzak metastaz ancak ileri evrelerde yapmaktadır (196). Kemoterapinin intraarteryel verilmesi ve belirli bir derecede arteryel embolizasyon yapılması tümör içindeki ilaç konsantrasyonunu artırırken işlemin sistemik toksisitesini de azaltmakta ve iskemiye uğrayan tümör hücresinin içine kemoterapötik ajanın daha kolay geçişini sağlamaktadır (197,198). Özellikle embolizan ajanla oluşturulan iskemi lipiodol-ilaç emülsiyonunun nekroz etkisini belirgin olarak artırmaktadır (199). Bu tedavinin özellikle KHK ve metastatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda sağkalımı uzattığı ve semptomatik iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır. Bu da karaciğer kanserinde palyatif tedavi olarak kullanılmasını desteklemektedir (200, 201).

Yaygın bir kullanım alanı bulmuş olmasına karşın transarteriyel kemoembolizasyonun etkinliği ve hasta sağkalım üzerine etkisi çok farklı sonuçların sunulduğu çalışmalar nedeniyle yakın bir döneme kadar tartışılır olmakta idi. Bu tartışmaların en önemli kaynağını prospektif randomize kontrollü bir çalışma oluşturdu (202). Bu çalışmada KHK hastalarında TAKE (sisplatin, lipiodol ve gelfoam kullanılmıştır) işlemi yapılan grup ile konservatif olarak tedavi edilen grup karşılaştırılmış tümör yanıtı açısından TAKE yapılan grup daha iyi sonuç vermiş olmasına karşın sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır

Son zamanlarda yapılan iki randomize kontrollü çalışmada ise TAKE tedavisinin terapötik özellikleri araştırılmış ve yöntemin etkinliğine ilişkin kanıtlar sunulmuştur. (15,174). Bu çalışmalardan ilkinde Lo ve ark.'ları TAKE (sisplatin, lipiodol ve gelfoam kullanılmış) yapılan grup ile konservatif tedavi yapılan grubu karşılaştırmışlar ve TAKE yapılan grupta sağkalımların (1 yıl, %57; 2 yıl, %31; 3 yıl, %26) kontrol grubuna göre (1 yıl, %32; 2 yıl, %11; 3 yıl, %3; p=0.002) istatistiksel olarak daha iyi olduğunu bulmuşlardır (174). Diğer çalışmada, Llovet ve ark.ları TAKE (doksorubisin, lipiodol ve gelfoam kullanılmış), TAE (gelfoam kullanılmış) ve konservatif tedavi gören 3 grubun sağkalımlarını karşılaştırmışlar ve TAKE yapılan grupta daha iyi sağkalım oranları bulmuşlardır. Sağkalım oranları sırasıyla TAKE yapılan grupta 1, 2 ve 3 yıllık %82 , %63 ve %29, TAE yapılan grupta %75 , %50 ve %29 iken kontrol grubunda %63, %27 ve %17 olarak bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda doksorubisin, lipiodol ve PVA ya da gelfoam kullanılmış olup kümülatif sağkalım oranları 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %52, %35

ve %19 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile Lo ve ark.'larının yaptığı çalışma sonuçları bezerlik göstermektedir. Llovet ve ark.'larının yaptığı çalışmada daha iyi sağkalım oranlarının bulunması olgu grubunda daha fazla sayıda Child A (31 hasta) hastası bulunması, Child C olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ile açıklanabilir.

Sağ kalım ve tedavi etkinliğini hangi faktörlerin etkilediği araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar farklı kanıt değerleri taşıyor olmalarına karşın kendi içlerinde anlamlı sonuçlara ulaşmışlardır. Çalışmamızda da irdelediğimiz çok sayıda prognostik etkenin ele alınarak çalışıldığı bu çalışmalardan bazılarını ayrıntılı olarak tartışmamıza alacağız.

Tümör boyutu, morfolojisi ve karaciğerde kapladığı yüzde alan prognozu etkileyen önemli parametrelerden biridir. Bu parametrelerin tedavi almamış gruplardaki rolünün araştırıldığı çalışmalardan biri olan Yeung ve ark.'nın çalışmasında tedavi almamış 106 olgu retrospektif olarak değerlendirmiş ve tümörün odak sayısının sağkalımı istatistiksel olarak etkilediği, multipl ya da diffüz morfolojisi olan olgularda sağkalımın kötü yönde etkilendiği belirtilmiştir ($p < 0.05$). Aynı çalışmada tümör boyutunun sağkalımı etkilemediği bulunmuştur (191). Transarteriyel tedaviye alınan hastalarda bu faktörlerin ne denli etkili olduğu da çok sayıda çalışma ile ortaya konulmaya çalışılmıştır. Yamashita ve ark. yaptıkları bir çalışmada TAKE tedavisi almış hastalarında prognozu etkileyen en önemli faktörün tümör tipi (nodüler, multinodüler, diffüz) olduğunu ve tümörün karaciğer parankiminde tuttuğu alanın da prognozu etkilediğini göstermişlerdir (185). Yapılan başka bir çalışmada çapı 5 cm'den küçük 177 nodüler tip KHK'lu hastada TAKE sonrası 3 yıllık sağkalım oranı %24, çapı 5 cm'den büyük 203 hastada bu oran %12 bulunurken, 125 diffüz tip KHK'lu hastada bu oran yalnızca %2 olarak bulunmuştur (140). Bir diğer çalışmada çapı 3 cm'den küçük 36 nodüler tip KHK'lu hastada 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları sırası ile %100, %85, %73 ve %73 bulunurken, çapı 3 cm'den büyük olanlarda bu oranlar %86, %67, %56 ve %30 olarak bulunmuştur. Diffüz tip KHK vakalarında ise bu oranlar %50, %0, %0 ve %0 olarak bulunmuştur (179). Cheung ve ark. çalışmalarında TAE (etanol-lipiodol karışımı) yaptıkları olgularda, <5cm nodüler tümörü olan hastalar ile, >5cm nodüler tümörü olan hastalar ve multipl KHK odağı olan hastaları karşılaştırmışlar ve 1 ve 2 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %100-%71, %75-%33 ve %63-%44 olarak bulmuşlardır. Multipl ve >5cm KHK olan grubun sağkalımları belirgin olarak düşük bulunmuştur (175). Tangkijvanich ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümör boyutu 5cm'den büyük olan olgularda AFP seviyesinin de arttığı ve bu grubun

sağkalımlarının 5cm'den küçük çaplı tümörü olan hastalardan daha kötü olduğu belirtilmiştir (203).

Çalışmamızda KHK'in karaciğerde kapladığı % alan ve tümör çapının sağkalıma herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Diğer prognostik ölçütler ile KHK'in karaciğerde kapladığı % alan ve tümör çapı karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda karaciğer KHK odak sayısı ≤ 3 olanlar (Grup1) ile >3 olanlar (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrılıp, iki grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Grup1'de 12, 24 ve 36 ay için sağkalımlar sırasıyla %53, %49, %27 ve grup2'de sırasıyla %44, %0, %0 olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

Odak sayısının aynı zamanda AFP değeriyle anlamlı bir ilişkisinin olması, odak sayısının arttıkça tümöral aktivasyonunda arttığını gösteren bir bulgudur. Bu ilişki odak sayısı fazla olan olgularda KHK progresyonun kötü yönde etkilenmesini de açıklayabilir. Odak sayısının sağkalıma olan bu olumsuz etkisi, aynı zamanda multipl odaklı hastalarda süperselektif kateterizasyonun zorlaşması ve buna bağlı olarak tümör yanıtının istenilen düzeyde olmamasıyla da açıklanabilir. Selektif yaklaşımda kemoterapötik ajan tümörün yanı sıra normal karaciğer dokusuna da verilmekte ve karaciğer rezervi olumsuz yönde etkilenmektedir.

Karaciğer fonksiyon rezervi KHK'da prognozu direk olarak etkileyen faktörlerden birisidir (174,204). Chen ve ark.'nın çalışmasında TAKE yapılan hastalarda Child A olan grubun 1, 2, 3 yıllık sağkalım oranları %79, %51, %34 iken Child B olan grubun ise %59, %26 ve %14 olarak bildirmişlerdir (16). Ohnishi ve ark.'nın yaptığı çalışmada TAKE yapılan hastalarda Child A grubu hastalarda TAKE sonrası 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları %78, %66, %52 ve %34; Child B grubu hastalarda %65, %33, %17 ve %7 iken Child C grubu hastalarda ise bu oranlar %25, %0, %0 ve %0 olarak bulunmuştur (188). Bir başka çalışmada ise TAKE yapılan hastalarda Child A-C olan grupların 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %84, %50 ve %33 olarak bildirilmiştir. İki yıllık sağkalım ise %55, %28 ve %33 olarak bildirilmiştir (175). Segmental TAKE sonrası ise Matsui ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları Child A grubu hastalarda %100, %97, %97 ve %83; Child B grubu hastalarda %100, %92, %78 ve %67 olarak bildirilmiştir (160). Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı değere yakın bir ilişki izlenmiş olup ($p=0,09$) Child A grubunda TAKE sonrası 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları %63, %41, %25, Child B grubunda %40, %33, %17 iken ve Child C grubunda ise bu oranlar %33, %0 ve %0 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Ohnishi ve Chen'in çalışmalarındaki değerlere benzerdir. Matsui ve ark.'nın çalışmasında daha yüksek

sağkalım oranları bulunmuş olması çalışmada sadece küçük nodülü (<5cm) olan hastaların yer almasına bağlanabilir.

Okuda evresinin prognoza etkisinin ele alındığı bir çalışmada Kwok ve ark. TAKE yapılan hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları Okuda evrelemesine göre evre I ve II için sırasıyla %42 ve %26, %26 ve %18 olarak belirtilirken evre III olan hiçbir hasta bir yıldan fazla yaşamamıştır (123). Lo ve ark. çalışmalarında TAKE yapılan hastalarda Okuda evre I için 12, 24 ve 36 aylık sağkalımları sırasıyla %61, %35 ve %23 ve Okuda evre II için ise sırasıyla %31, %10 ve %7 olarak bulmuşlardır. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$) (174). Ernst ve ark. yaptığı çalışmada TAKE yapılan hastalarda Okuda evre I hastalarda sağkalım 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %89, %68 ve %39, Okuda evre II için ise %48, %31 ve %15 olarak bulunmuştur (205). Bizim çalışmamızda ise Okuda I evredeki hastalarda TAKE sonrası 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları %62, %43, %21, Okuda II evredeki hastalarda %44, %33, %20 iken ve Okuda III evredeki hastalarda ise bu oranlar %33, %0 ve %0 olarak bulunmuştur ($p=0,12$). Bizim sonuçlarımız Lo ve Kwok'un sonuçlarıyla benzerdi. Ernst ve ark. ise bizim sonuçlarımıza göre daha iyi sağkalım oranları belirtmişlerdir. Sağkalım oranlarındaki bu farklılık etiyojideki farklılıkla açıklanabilir. Ernst ve ark.'ının yaptığı çalışmada hastaların %80'inde KHK etiyojisi alkol iken Lo ve ark.'ının çalışmalarında hastaların %80'inde KHK etiyojisi HBV olarak bildirilmiştir. Kwok ve ark.'ının çalışmalarında ise hastaların %80'inde KHK etiyojisi HBV veya HCV'ye bağlı olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise KHK etiyojisi %86 HBV veya HCV'ye bağlı idi. Güneydoğu Asya'da KHK etiyojisinde genelde HBV olmaktadır. Bu bölgede KHK çok daha kötü prognoz göstermekte ve ortalama sağkalımlar 2 ay gibi kısa bir süre olmaktadır (206). Batı ülkelerinde ise etiyojide genelde alkol bulunmakta ve ortalama sağkalımlar daha uzun olmaktadır (207). Bu nedenle Ernst'in çalışmasında daha iyi sağkalımlar olması etiyojideki farklılıkla açıklanabilir.

Karaciğer hücreli kanser hastalarında prognozu etkileyen önemli etmenlerden bir diğeri serum AST seviyesidir (177,208). Chevret ve ark. prognostik faktörler açısından geniş hasta serilerinde yaptıkları çalışmada AST kesim değerini normalin 2 katı olarak belirlemişler ve prognoza istatistiksel olarak etki ettiğini bulmuşlardır (208). Bu çalışma grubunda TAKE tedavisi almayan hastalar da bulunmaktadır. Llado ve ark.'nın TAKE tedavisi alan hastalarda AST kesim değerini normalin 2.4 katı kabul ederek yaptıkları bir çalışmada, sağkalımı etkileme açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (204). Yüzaltmış TAKE hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada AST'nin sağkalıma

etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (205). Bizim çalışmamızda kesim değeri normalin iki katı olan 63 IU/mL olarak belirlenmiş olup yüksek AST değerlerinin sağkalıma etki olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalar arası farklılıkların önemli nedenlerinden biri grupların homojen olmaması, AST kesim değerlerinin farklı alınması, AST değerinin prognoza etkisinin anlamlı bulunduğu çalışmalarda ileri evre hasta sayısının daha fazla sayıda bulunması ile açıklanabilir.

Serum AFP seviyesi KHK hastalarında tanı koymanın yanı sıra önemli prognostik faktörlerden bir tanesi olup direk olarak tümör progresyon derecesini yansıtır (166,185,209). Tangkijvanich ve ark. herhangi bir tedavi alan ya da almayan tüm KHK hastalarına ait verileri retrospektif olarak topladıkları çalışmalarında tanı anında serum AFP düzeyleri yüksek olan hastalarda tümör boyutu, bilateral lobar tutulum, multipl nodüler ya da diffüz tutulum tipleri ve portal ven trombozu bulunma eğiliminin arttığını belirtmişler ancak bununla birlikte artmış AFP seviyesi ile Okuda evrelemesi, tümöral differansiasyon ya da ekstrahepatik metastaz arasında ilişki bulamamışlardır (203). Ortalama sağkalım oranları normal AFP'ye sahip grup 1 (<20 IU/ml), hafif AFP seviyesi artmış olan grup 2 (20-399 IU/ml) ve artmış AFP seviyesi olan grup 3 (>400 IU/ml) için sırasıyla 6, 7 ve 3 ay olarak bulunmuştur (p=0.01). Yüksek AFP seviyeleri sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bir ölçüt olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte bir başka çalışmada serum AFP seviyesi ile prognoz arasında serum AFP seviyesi çok yüksek olmadıkça bir korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştır (187). Allgaier ve ark. TAKE ve PEE tedavisini birlikte yaptıkları 132 hastalık retrospektif çalışmalarında ≥ 100 ng/ml olan hastaların sağkalım oranlarının <100 ng/ml olan gruba göre daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (p<0,001) (210). Llado ve ark. TAKE yaptıkları 143 olgudan oluşan retrospektif çalışmada AFP <400 IU/ml olmasının sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olumlu yönde etkileyen bir ölçüt olduğunu belirtmişlerdir (204). Nomura ve ark. AFP seviyeleri düşük olan hasta grubunun sağkalım oranlarını AFP seviyeleri yüksek olan gruptan belirgin olarak daha düşük bulmuşlardır (211). Bizim çalışmamızda da serum AFP değeri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak çok anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,01). TAKE öncesi elde olunan serum AFP değerlerine göre hastalar ≤ 400 IU/ml ve >400 IU/ml olmak üzere iki gruba ayrıldığında 12, 24 ve 36 ay için sağkalımlar sırasıyla %60, %43, %24 ve %14, %0, %0 olarak bulunmuştur.

Tangkijvanich ve ark. herhangi bir tedavi almış ya da almamış olan olguları retrospektif olarak değerlendirmişler ve yüksek AFP seviyeleriyle HBsAg pozitifliği arasında olumlu bir ilişki bulmuşlardır (203). Zhou ve ark. HBsAg pozitifliğiyle yüksek

AFP değerlerinin birlikteliğinin HBV DNA'sının insan genomuna kronik enfeksiyonda entegre olarak hepatitis B X antijeni ürettiği ve bu antijeninde AFP genini aktive ederek serum AFP değerlerini yükseltmesiyle açıklanabileceğini belirtmişlerdir (212). Kötü diferansiasyon gösteren KHK tipleri daha çok AFP üretmekte ve bu nedenle tümör diferansiasyonu tümörün boyutundan daha çok önem taşımaktadır. Bu durum küçük KHK odaklarının neden yüksek AFP seviyelerine sahip olabildiğini açıklayabilir (213). Çalışmamızda karaciğerde KHK odak sayısının fazla olmasıyla AFP seviyesindeki yükseklik arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($p<0,05$). Aynı zamanda çalışmamızda AFP değeri >400 IU/mL olan 7 hastadan 5'inde etiyoloji kronik HBV enfeksiyonuyken diğer 2 hastada etiyoloji alkol'dü ve gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarakta anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ancak AFP değerleriyle KHK boyutu, KHK'in karaciğerde kapladığı %alan ve portal ven trombozu ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bulgularımıza göre AFP sadece tanıda değil aynı zamanda KHK prognozunda da kullanılabilir bir ölçüt olabilir. Ayrıca yüksek AFP değerlerinin etiyolojide HBV ve alkol bulunan hastalarda izlenmesi etiyolojisinde HCV olan hastaların takibinde AFP değerlerinin duyarlı olmadığını göstermektedir. Bu hastalarda görüntüleme daha da önem kazanmaktadır. Şüpheli olgularda çekinmeden ileri uygulamalara geçilmelidir.

Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerden biride portal ven invazyonudur. Wilfrido ve ark. yaptıkları çalışmada portal ven invazyonu bulunmayan hastalarda TAKE sonrası 1, 2, 3, 4 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %74, %47, %29, %18 ve %10 bulmuşlardır. Eğer portal ven dalı invaze ise bu oranlar %41, %18, %12, %8 ve %6 olurken ana portal ven invaze ise sağkalımlar %20, %6, %3, %3 ve %0 olmaktadır (140). Georgiades ve ark. TAKE tedavisine aldıkları PVT'si olan 32 KHK hastasını prospektif olarak izleme almış ve 6 haftada bir tekrar TAKE işlemi uygulayarak tam yanıt ya da kontrindikasyon gelişene kadar tedaviye devam etmişlerdir. Çalışma sonunda hiçbir hasta işleme bağlı olarak kaybedilmemiş ve karaciğer yetmezliğine girmemiştir. Hastaların 6, 9, 12 ve 18 aylık sağkalım oranları sırasıyla %60, %47, %25 ve % 12,5 olarak bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda konservatif tedavi verilen grupların sağ kalımlarıyla karşılaştırıldığında bu çalışma sonuçları daha iyi sağkalım oranları göstermektedir (214). Bismuth ve ark.'nın TAKE yaptığı 291 hastanın retrospektif olarak değerlendirmesinde portal venin intrahepatik dallarında trombüsü olan hasta grubuyla trombüsü olmayan hasta grubu arasında sağkalım oranları açısından benzer sonuçlar izlenirken, lobar dallardan birinde ya da ana portal vende trombüs varlığında sağkalımın olumsuz yönde etkilendiği belirtilmiştir. Bir yıllık sağ kalım sırasıyla her bir grup için %46, %44, %27 ve

% 25 olarak belirtilmiştir (155). Llad ve ark. yaptıkları çalışmada PVT varlığının prognozu olumsuz yönde etkileyen en önemli ölçüt olduğunu belirtmişlerdir (204). Yeung ve ark. tedavi almamış 106 KHK hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş ve portal ven trombozunun sağkalımı etkilemediğini bulmuşlardır (191). Bizim çalışmamızda yalnızca 3 hastada portal ven dallarında trombus vardı ve sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak hasta sayısının yetersizliği bu sonucu güvenilir olmaktan uzaklaştırmaktadır. Bu sonuçlar PVT varlığının kontrendikasyon olarak görülüp görülmemesini tartışmaya açacak türden olup prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geçmişte çok farklı kemoembolizasyon protokolleri kullanılmış olsada bir çok TAKE işleminin temelini bazı kemoterapötik ajanların lipiodol ile karıştırılarak hazırlanan emülsiyonunun hepatic arterden verilmesi ardından PVA partikülleri, gelfoam, otolog kan pıhtısı ve coil gibi embolizan ajanların da bu kombinasyona eklenmesi oluşturur (124,127,170,171). Bu embolik ajanlar damar yapısı üzerine farklı etkiler oluştururlar. Polivinil alkol kalıcı veya yarı kalıcı oklüzyona yol açarken gelfoam iki hafta içinde rekanalizasyonun olduğu geçici oklüzyon yapar (197). Bazı çalışmalarda multipl TAKE uygulanmasının daha fazla tümör nekrozu sağlayacağı bu nedenle tek uygulamaya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (125,126). Ancak çoğu tümörün ilk TAKE işleminden sonra %80'den fazla nekroza uğradığını bildiren yayınlar da vardır (215). Multipl TAKE girişimi için tümör damar yapısının rekanalizasyonu gerekir. Bu nedenle seçilen embolik ajanın uzun dönem etkilerinin belirlenmesi kritik önem taşımaktadır. Polivinil alkol partiküllerinin gelfoama göre daha kalıcı oklüzyon oluşturduğu düşünülmektedir (216). Polivinil alkol partiküllerinin küçük boyutlu olmasının (150µm) vasküler yapıya daha derin penetrasyona ve böylece daha distal ve kalıcı vasküler oklüzyona neden olduğu düşünülmektedir. Geschwind ve ark. embolizan olarak PVA kullanılan grup ile Gelfoam partikülleri kullanılan grup arası vasküler oklüzyon etkinliğini karşılaştırmışlar ve arteryel rekanilazyon oranlarını sırasıyla %74 ve %81 olarak bulmuşlardır. Gruplar arası sağkalım oranları ise karşılaştırılmamıştır (127). Gunji ve ark.'nın yaptığı çalışmada embolizan ajan olarak otolog kan pıhtısı kullanılan grupta sağkalım ve komplikasyon oranları gelfoam kullanılan gruba göre daha iyi olarak belirtilmiştir (124). Buna karşın Kwok ve ark.'nın yaptığı benzer çalışmada iki grup arasında sağkalım ve komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (123). Daniel ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise TAKE işleminde embolizan olarak PVA ve lipiodol kullanılan grup (n=40) ile gelfoam (n=41) kullanılan grup sağkalıma etki

açısından karşılaştırılmıştır. Kemoterapötik ajan olarak ise sisplatin (50mg), doksorubisin (20mg) ve mitomisin (10mg) karışımı tüm hastalarda kullanılmıştır. Polivinil alkol kullanılan grupta TAKE işlem sayısı gelfoam kullanılan gruba göre daha az sayıda gerçekleşmiştir (p=0,01). Transarteriyel kemoembolizasyon işlem sayısındaki bu farkın nedeni ilk gruba embolizan ajan olarak PVA ile lipiodol verilirken diğer gruba sadece gelfoam verilmesi olabilir. Aynı zamanda yazarlar gelfoam kullanımı sırasında total oklüzyondan kaçındıklarını tekrar TAKE işlemi yapabilmek için arter patensisini koruduklarını belirtmişler ancak %90 oranında bir stenoz oluşturduklarından bahsetmişlerdir. Yine bu çalışmada tümör yanıtı ile kullanılan ajan tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Gruplara göre ortalama sağkalımlar PVA kullanılan grup için 511±75 gün ve gelfoam kullanılan grup için ise 519±80 gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (171). Bizim çalışmamızda embolizan ajan tipiyle PES, komplikasyonlar, işlem sayısı, tümör yanıtı ve lipiodol tutulumu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sağkalıma etki açısından iki grup arasında PVA kullanılan grup lehine daha iyi sağkalım oranı izlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları gelfoam kullanılan grup için sırasıyla %40, %25 ve %15'iken PVA kullanılan grup için %65, %48 ve %24 olarak bulunmuştur. Bu yönden daha geniş çalışma serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda konvansiyonel TAKE'de 1 yıllık sağkalım oranları %61-%89, segmental TAKE'de %69-%100 arasında bulunmuştur (169,170). Ernst ve ark. TAKE'de teknik olarak selektif yaklaşımla daha iyi arteriyel oklüzyonun sağlandığını ve buna bağlı olarak izlemde sık TAKE işlemine gerek kalmadığını belirtmişlerdir. Selektif yaklaşımla tedavi edilen grubun konvansiyonel yaklaşımla tedavi edilen gruba göre istatistiksel olarak daha iyi sağkalım oranları gösterdiği bulunmuştur (205). Nishimine ve ark. yaptıkları çalışmada segmental TAKE'deki sağkalım oranlarını konvansiyonel TAKE'den daha yüksek bulmuşlardır (179). Segmental TAKE'de bu oran 1 yıllık %89, 2 yıllık %69, 3 yıllık %59, 4 yıllık %44 ve 5 yıllık %30 iken konvansiyonel TAKE'de ise bu oranlar sırası ile %61, %38, %22, %15 ve %7' dir. Bizim çalışmamızda hastalar selektif ve süperselektif TAKE yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak sağkalıma etki açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak süperselektif TAKE yapılan grup lehine sağkalımlarda uzun dönemde göreceli bir iyilik söz konusudur. Süperselektif TAKE yapılan grupta sağkalımlar 12, 24 ve 36 ay için sırasıyla %50, %41 ve %26 iken selektif yapılan grupta %56, %14 ve %0 olarak

bulunmuştur. Bu ise süperselektif teknikte tümör besleyici arterinin direk olarak oklüzyonu, verilen kemoterapötik ajanın sağlam karaciğere dağılımının minimumda kalması ve uzun dönemde karaciğer rezervinin korunması ile açıklanabilir (205). Ancak daha geniş serilerde yapılan çalışmalarda süperselektif tekniğin sağkalıma katkısı istatistiksel olarak da gösterilmiştir (179). Çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması istatistiksel anlamlılığa ulaşmada sınırlılık oluşturmuştur. Ayrıca lipiodol tutulumuyla karşılaştırıldığında süperselektif grupta tip4 tutulumun selektif gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Tip4 tutulumda sağkalımların diğer tiplere göre anlamlı olarak daha iyi olması süperselektif yaklaşımın önemini gösteren ayrı bir bulgudur.

Çalışmamızda TAKE uygulanan 38 hastadan 20'sinde (%51,3) ilk kemoembolizasyondan sonra 24-48 saat içerisinde postembolizasyon sendromu (PES) gelişmiştir. Postembolizasyon sendromu olan grup ile olmayan grup arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu alanda daha önce yapılmış bir karşılaştırma ya da çalışma bulunmamaktadır.

Transarteriyel kemoembolizasyon sonrası postembolizasyon sendromu dışı komplikasyonların sağ kalıma etkisi üzere literatürde herhangi bir çalışma yer almamaktadır. Çalışmamızda bu komplikasyonların da prognoza etkili olabileceği düşünülmüş ve komplikasyonların sağ kalıma etkileri hem bütün olarak hem de farklı komplikasyonlar dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Komplikasyon oranlarımız literatürle uyumlu olarak bulunmuştur (111,125). Çalışmamızda postembolizasyon sendromu dışındaki diğer komplikasyonların geliştiği ve gelişmediği iki grup değerlendirildiğinde ise sağkalım açısından 2. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur ($p<0,05$). Karaciğer hücreli kanserli 4 hasta ise TAKE işleminden sonraki ilk 1 ay içerisinde kaybedilmiştir. Bir hastada işlemden 3 gün sonra üst gastrointestinal kanama gelişmiş ve hasta 10 gün içerisinde kaybedilmiştir. Üç hasta ise karaciğer yetmezliğine girmiş ve kaybedilmiştir. İşleme bağlı mortalite böylece toplam 4 hastada gerçekleşmiştir (%12,8). İşleme bağlı mortalite oranında izlenen yüksekliğin nedeni Child C hastalarının çalışma grubuna dahil edilmesiyle açıklanabilir. Karaciğer yetmezliğine giren iki hasta Child C, bir diğeri ise Child B evresinde olan hastalardır. Çalışmamızda toplam 3 Child C hasta olduğu düşünülürse Child C olan hastalarda TAKE işlemine dikkatli karar verilmeli ve karaciğer rezervi düşük hastalarda konservatif tedavi yoluna gidilmelidir.

Hastalığa neden olan etkenin sağkalıma etkisi araştırıldığında farklı sonuçlara ulaşan yayınlar olduğu görülmektedir. Örneğin Llad ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada hastalığın etkeni ile sağkalım arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (204). Benzer sonuçlar Chevret ve ark.'larının yaptığı çalışmada da görülmektedir (208). Ancak Yu ve ark.'nın yaptığı çalışmada HBV veya HCV enfeksiyonunun kronik hepatitin siroz ve KHK oluşumuna gidişini hızlandırdığı belirtilmiştir (217). Olgu serimizde bu yönde yapılan değerlendirmede de hastalık etkeni ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Transarteriyel kemoembolizasyon sonrası tümöral dokuda lipiodol tutulum tipleri tedavinin etkinliği ile doğrudan ilişkilidir (170,179). Karaciğer hücreli kanser kemorezistan bir tümördür. Lipiodol ile emülsüfiye edilmiş kemoterapötik ajanın tümöral hücreye geçişi embolizan maddenin iskemik etkisine bağlı olarak kolaylaşır. Bu durum TAKE tedavisinin gözardı edilemez bir antitümör etkisidir (195). Lipiodol pek çok merkezde TAKE sırasında rutin olarak kullanılmasına karşın gerçek etkisi ve etki mekanizması tartışma konusu olmuştur. Lipiodol ve kemoterapötik ajan içeren emülsiyonların sinüzoidlerde biriktiğini ya da portal sisteme geçtiğini ve böylece kız nodüller ve ekstrakapsüler invazyon gösteren lezyonlarda etkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (134,169). Lipiodole bağlı antikanser ajan tümöral dokuda ve çevreleyen sinüzoidde birikir ve ajan burada yavaş bir şekilde emülsiyondan salınır (169). Nakamura ve ark. çalışmalarında lipiodol, doksorubusin ve gelfoam verdikleri 100 hasta ile sadece doksorubusin ve gelfoam verdikleri 104 hastanın sonuçlarını karşılaştırmışlar, 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımları sırasıyla ilk grup için %58.8, %33.3 ve % 17.6 ikinci grup içinse %45.2, %16.3 ve %3.8 olarak bulmuşlardır (169). Benzer olarak planlanmış diğer bir çalışmada ise tam tersine iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (218).

İşlem sonrası tümör odağında Tip1 lipiodol tutulumu amaçlanan tutulum şeklidir. Bu tip boyanmada tümörün tedaviye yanıtı tam olarak değerlendirilir. Diğer tutulum tipleri ise tipi ne olursa olsun amaçlanan tutulum şekilleri değildirler (219). Matsuo ve ark.'nın yaptığı çalışmada selektif lipiodol-TAE uygulanan grupta rezeke edilen tümörlerin %68'inde tip 1 lipiodol tutulumu izlenirken süperselektif lipiodol-TAE'de bu oran %93'e çıkmıştır. Ayrıca lipiodol tutulum tipiyle tümör nekroz oranı arasında bir ilişki izlenmiş olup özellikle tip 1 tutulumda hemen tüm olgularda tam nekroz bulunmaktadır (220). Nishimine ve ark.'nın çalışmasında süperselektif lipiodol-TAE sonrası 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları tip I'de %91, %79, %72 ve %50 iken tip II'de bu oranlar %89, %66, %53 ve %35 olarak bildirilmiştir. Tip III ve IV'te bu oranlar çok

daha düşüktür (179). Llad ve ark.'ının yaptığı çalışmada TAKE yapılan 143 hastada lipiodol tutulum tipinin sağkalım oranlarını etkileyen önemli bir prognostik ölçüt olduğu gösterilmiştir ($p=0.001$) (204). Bizim çalışmamızda ise hastaları Tip1 tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayırdığımızda Tip1'de sağkalım oranları 12, 24 ve 36 ay için sırasıyla %78, %67 ve %44 iken diğer tutulum tiplerinde ise (Tip2&3&4) sağkalım oranları sırasıyla %49, %22 ve % 0,7'dir ($p=0,05$). Ayrıca Tip1 lipiodol tutulumu ile Tip4 tam tümör yanıtı arasında olumlu yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuç, Kubota ve Llad'ın yaptıkları çalışmalarla da desteklendiği gibi tümör yanıt değerlendirmesinde lipiodol tutulum tipinin anlamlı bir kriter olduğunu desteklemektedir (219,204).

Tümörün TAKE tedavisine verdiği yanıtla sağ kalım arasında nasıl bir ilişki olabilir? Bu sorunun yanıtını arayan Yoshiwaka ve ark.'nın yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada inoperabl KHK'lu 38 hasta TAKE ve sadece 4-epidoksoyürubisin ile tedavi edilen iki gruba ayrılarak karşılaştırılmış ve TAKE uygulanan hastalarda daha iyi bir tümör yanıtı (%42 ye %12) ve sağkalım süresinde artma eğilimi bulunmuştur (176). Ancak Sumie ve ark.'nın yaptığı çalışmada ileri KHK'lu hastalarda TAKE yapılan (kemoterapötik olarak epirubisin kullanılmıştır) grup ile hepatik arteriyel kemoterapi infüzyonu yapılan (kemoterapötik olarak 5-FU ve sisplatin kullanılmıştır) grup arasında tümör yanıtı açısından 2.grup lehine istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuca rağmen iki grup arasında sağkalıma açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (177). Llovet ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümör yanıtının sağkalımı olumlu yönde etkileyen önemli bir etken olduğu belirtilmiştir (15). Llad ve ark. yaptıkları çalışmada TAKE sonrası tümör boyutlarındaki azalmanın sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir (204). Bizim çalışmamızda ise tümör yanıt tipinin sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak yanıt tiplerine göre hasta dağılımında ortaya çıkan belirgin dengesizlik ve TAKE işlemi sonrası amaçlanan tümöral yanıt tipinin Tip4 tam yanıt olması nedeniyle işlem sonrası tümöral yanıt tipleri Tip4 ve diğer tipler olmak üzere iki gruba toplanmıştır. Tip4 yanıt grubunda 12, 24 ve 36 ay için sağkalımlar sırasıyla %70, %58, %47 ve diğer grupta (Tip 1&2&3) sırasıyla %54, %30, %7 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlar TAKE işleminin başarısını izlemekte ve yeniden TAKE işlemi yapılıp yapılmamasına karar vermede tümör yanıt tipinin kullanılabilir bir ölçüt olduğunu göstermektedir.

Cinsiyetlerine göre hasta gruplarımız arasında sağkalıma etki açısından anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Literatürde bu ölçüt açısından yapılan çalışmalarda sağkalıma etki açısından anlamlı farklılıklar izlenmemiştir (208,174,191).

Ek hastalıkları olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirilen hastalarımız arasında sağkalıma etki açısından fark bulunmamıştır. Huo ve ark.'larının yaptıkları çalışmada diyabeti olan 79 KHK hastası ile diyabeti olmayan 223 KHK hastasını sağkalım açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak diyabetli ve Child A olan hastalarda hepatik yetmezliğin diğer gruplara göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Diyabeti olan hastalarda diyabete bağlı oluşabilecek komplikasyonlar ya da hepatik yetmezlik açısından dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (221). Kronik hepatit B olan hastalarda diyabete bağlı steatohepatit gelişimi daha kolay olmakta ve bu da sirotik sürecin hızlanmasına yol açmaktadır(215). Diyabeti olan siroz hastalarında ölüm sebepleri diyabete bağlı komplikasyonlardan daha çok karaciğer yetmezliğine bağlı gelişmektedir (222). Bu nedenle diyabeti olan hastalarda TAKE mümkün olduğunca süperselektif yapılmalı ve normal karaciğer dokusu korunmalıdır. Çalışmamızda 8 hastanın diyabeti, 3 hastanın diyabet ve hipertansiyonu, 2 hastanın konjestif kalp yetmezliği ve 1 hastanın hipertansiyonu vardı. Çalışmamızda ek hastalığa bağlı olarak komplikasyon gelişmesinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ancak hasta grubumuzun sayıca azlığı bu sonucun anlamlılığını kısıtlamaktadır.

Karaciğer hücreli kanser yaş gruplarına göre incelendiğinde genç yaş gruplarında tümöral invazyon ve metastatik potansiyel artar. Aynı zamanda genç hastalarda rekürens riski, sağkalım oranları ve prognoz daha kötüdür (209). Bu bilgilere rağmen Sun ve ark. genç hastalar ile yaşlı hastalar arasında sağkalım ve prognoz açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır (223). Liem ve ark. 114 hastaya TAKE yaptıkları çalışmalarında yaşı ileri olan hastaların sağkalımlarının dahi iyi olduğunu belirtmişlerdir (224). Trevisani ve ark. genç hastaların ilk tanıyı aldığı anda genelde ileri evre KHK olduklarını ve kronik HBV enfeksiyonuyla sık birliktelik gösterdiklerini belirtmektedirler (225). Buna bağlı olarak genç hastalarda izlenen kötü prognozun aslında direkt yaşla değil de diğer eşlik eden durumlarla ilgili olduğu söylenebilir. Bu durumlara kronik HBV enfeksiyonu, ileri tümöral büyüme eklenebilir (203). Bizim çalışmamızda ise genç hasta grubunda sağkalım oranları belirgin olarak daha kötü izlenmiştir. Çalışmamızda hastalar ≤ 60 yaş (Grup1) ve >60 yaş (Grup2) olmak üzere iki gruba ayrıldığında, grup1(n=12) için 12, 24 ve 36 aylık sağkalım sırasıyla %40, %0, %0 ve grup2 (n=26) için sırasıyla %53, %41, %23 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda bu sonucu destekleyen ayrı bir bulgu da AST değeri

yüksek olan grupla (>63), ≤ 60 yaş olan grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkidir ($p<0.05$). AST değerlerinin genç grupta daha yüksek olması karaciğer rezervinin olumsuz yönde etkilendiğini ve buna bağlı olarak prognozun kötüleştiğini gösteren ek bir bulgudur.

Transarteriyel kemoembolizasyon tedavisi boyunca uygulanan işlem sayısının sağ kalıma etkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ernst ve ark. periyodik olarak 2 ayda bir ve toplamda en az 3 kez olacak şekilde TAKE (lipiodol + kemoterapötik ajan) yapılan grupla BT ve MR sonuçlarına göre gerekirse TAKE (lipiodol + kemoterapötik ajan + gelfoam) tekrarlanan grubu sağkalım açısından karşılaştırmışlar ve 2. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulmuşlardır. Her iki grup arasında TAKE işlem sayısı ve tümör yanıtı açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (203). Bazı çalışmalarda TAKE tedavisinde multipl ve tek işlem yapılan hastalar karşılaştırıldığında multipl işlem yapılanlarda tümöral nekrozun çok daha fazla izlendiği görülmüştür (125,126). Kwok ve ark. arteriyel embolizan ajan olarak otolog kan pıhtısı kullandığı için arteriyel tıkanmanın kısa süreli olduğu ve buna bağlı olarak TAKE işlem sayısının arttığını gözledikleri bir çalışmada sağkalımı ya da komplikasyon oranını araştırdıklarında gruplar arası bir farklılığın oluşmadığı sonucuna varmışlardır (123). Bizim çalışmamızda ise Kwok ve ark.'yla benzer şekilde işlem sayısı ile sağkalım ya da tümör yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Büyük boyutta KHK odağı bulunan hastalarda tümör yanıtının tam olabilmesi için TAKE tek başına yeterli tümöral nekroz oluşturamamakta (226) ve bu nedenle tekrarlayan TAKE uygulaması gerekmekte ve bunun sonucu olarakta normal parankimde hasar ve karaciğer yetmezliği ortaya çıkmaktadır (227). Büyük boyuttaki KHK'lerde TAKE yapıldıktan sonra tümörün yumuşaması ve fibröz septalardaki inflamatuvar reaksiyon sonucu geçirgenlik artışı sayesinde daha sonrasında yapılan PEE'nun etkisi artırılmaktadır (228). Allgaier ve ark. yalnız PEE, yalnız TAKE, TAKE + PEE ve konservatif tedavi verilen hastaları sağkalım açısından karşılaştırmış ve ortalama sağkalımları sırasıyla 18 ay, 8 ay, 25 ay ve 2 ay olarak bulmuşlardır (210). TAKE + PEE kombinasyonu yapılan grupta sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Koda ve ark.'ının yaptığı çalışmada tümör boyutu <3 cm olan KHK hastalarında TAKE + PEE yapılan grup ile yalnızca PEE yapılan grup karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak sağkalıma etki açısından fark bulunmamıştır (229). Bizim çalışmamızda PEE + TAKE yapılan hastalarla yalnızca TAKE yapılan hastaların sağkalım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Ancak hasta sayısının yetersizliği nedeniyle bu ölçütlerin ayrı bir çalışmada geniş hasta serilerinde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Radyofrekans ablasyon yöntemi minimal invaziv ve güvenli bir teknik olarak KHK tedavisinde uygun hastalarda kullanılmaktadır. RFA perkütan, laparoskopik ve de laparatomik olarak yapılabilir (230). Küçük KHK odaklarında (küçük & eşit 3cm) RFA PEE'dan daha az işlem sayısı ile daha iyi tümör nekrozu sağlamak ve daha büyük tümör odaklarında da kullanılmaktadır (231). Ancak RFA'nun komplikasyon oranları PEE'dan daha fazladır (232). Transarteriyel kemoembolizasyon ve RFA kombinasyonu ile tümörde yalnızca RFA'a göre daha iyi koagülasyon nekrozu revaskülarizasyona imkan vermeyecek şekilde sağlanmaktadır (233). Transarteriyel kemoembolizasyondan sonra RFA uygulanmış olgularda sağaltım yalnızca RFA ya da TAKE yapılan olgulara göre daha iyi olmaktadır (233). Bloomston ve ark. TAKE ve RFA uygulanan hastaların 1 yıllık sağkalımlarını yalnızca TAKE yapılan hastalardan daha iyi bulmuşlardır (%100 ve % 67, p=0.04). Ayrıca ilk grubun ortalama sağkalımlarında diğer gruptan daha iyi bulunmuştur (234). Bizim çalışmamızda ise kombine tedavi yapılan grup ile yalnızca TAKE yapılan grup arasında sağkalımlar açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak kombine tedavi alan gruptaki hasta sayısının yetersizliği bu sonucun güvenilirliğini azaltmaktadır.

7. SONUC:

Literatürde bildirilen tedavi almamış KHK hastalarıyla karşılaştırıldığında (100,191) olgu serimizde TAKE tedavisinin inoperabl hastalarda sağkalımı olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç alınamasa da Okuda evresine ve Child sınıflamasına göre kümülatif sağkalım ortalamalarında düşük evre lehine farklılık izlenmiştir. Karaciğer rezervi azalmış Child C olan hastalarda TAKE işlemi sonrası yüksek oranda (%66,6) karaciğer yetmezliği ve buna bağlı ilk ay ölümü gerçekleştiği için tedavi seçeneği konservatif olmalıdır. Olgu serimizde embolizan ajan olarak gelfoam ya da PVA kullanılması komplikasyonları azaltmada, sağkalım oranlarını ve tümör yanıtını artırmada ek bir katkı getirmemektedir. Ancak PVA kullanılan grupta gelfoam kullanılan gruba göre daha yüksek sağkalım oranlarının izlenmiş olması nedeniyle her iki embolizan ajanın kümülatif sağkalıma etkilerini daha iyi ortaya koyabilmek açısından geniş gruplarda prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Tümör yanıtı, lipiodol tutulum tipi, işlem öncesi serum AFP değeri, komplikasyonlar, yaş ve KHK odak sayısı sağkalımı istatistiksel olarak etkileyen ölçütlerdir. Kullanılan TAKE tekniği süperselektif olmalıdır. Çünkü süperselektif TAKE lipiodol tutulum tipini tam tutulum lehine etkilemekte ve böylece tümör yanıtının dolayısıyla sağkalımın olumlu yönde etkilenmesini sağlamaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94(2): 153–156.
2. Bruix J, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430.
3. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in HCC. *Hepatology* 2002; 35(3): 519–524.
4. Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 193-199
5. Parks RW, Garden OJ. Liver resection for cancer. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 766-771
6. Franco D, Usatoff V. Resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 33-36
7. Alsowmely AM, Hodgson HJ. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1-15
8. Yan FH, Zhou KR, Cheng JM, Wang JH, Yan ZP, Da RR, Fan J, Ji Y. Role and limitation of FMPSGR dynamic contrast scanning in the follow-up of patients with hepatocellular carcinoma treated by TACE. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 658-662
9. Durand F, Belghiti J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 47-52
10. Wong LL. Current status of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 309-316
11. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002; 235: 466-486
12. Sturm JW, Keese MA, Bonninghoff RG, Wustner M, Post S. Locally ablative therapies of hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2001; 24 (Suppl 5): 35-45
13. Achenbach T, Seifert JK, Pitton MB, Schunk K, Junginger T. Chemoembolization for primary liver cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 37-41
14. Li L, Wu PH, Li JQ, Zhang WZ, Lin HG, Zhang YQ. Segmental transcatheter arterial embolization for primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 511-512

15. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Sola R, Rodes J, Bruix J. Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739
16. Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, Guo YP, Lin XJ, Li GH. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 74-78
17. Qian J, Truebenbach J, Graepler F, Pereira P, Huppert P, Eul T, Wiemann G, Claussen C. Application of poly-lactide-coglycolide- microspheres in the transarteriyel chemoembolization in an animal model of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 949-948
18. Lin DY, Lin SM, Liaw YF. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12: 319-328 in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1950-1954
19. Jones AL. Anatomy of the normal liver. In: Zakim D, Bayer TD eds. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1982: 3-31.
20. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1995: 281-449.
21. Donoso L, Martinez-Noguera A, Zidan A, Lora F. Papillary process of the caudate lobe of the liver: sonographic appearance. *Radiology* 1989; 173:631-633.
22. Baran RL, Frenny PC, Moss AA. The Liver. In: Moss AA, eds. *Computed Tomography of The Body With Magnetic Resonance Imaging*. Second edition. Vol 2. Philadelphia: Saunders; 1992: 735-822.
23. Friedman AC, Frazier S, Hendrix TM, Ros PR. The Liver, Foal Diseases. In: Friedman AC, Daehman AH, et al. *Radiology of the Liver, Biliary Tree and Pancreas*. St. Louis: Mosby; 1994: 169-328.
24. Cynthia E, Stephanie R. The Liver. In: Carol M. Rumack, eds. *Diagnostic Ultrasound*. Vol 1. St.Louis: Mosby-YearBook, Inc. 1991: 45-86.
25. Sugarbaker PH. Toward astandard nomenclature for the surgical anatomy of the liver. *Neth J Surg* 1988; 100.
26. Dodds WJ, Erickson SJ, Taylor AJ, et aL. Caudate lobe of the liver: anatomy, embryology and pathology, *AJR* 154:87, 1990.

27. Sugarbaker PH, Nelson RC, Murray DR, et al. A segmental approach to computerized tomographic portography for hepatic resection, *Surg Gynecol Obstet* 171: 189, 1990.
28. Rendon C. Nelson. Normal Segmental Anatomy of the Liver. In: Patriek C., Qiles W, et al: *Margulis and Burhenne's Alimentary Tract Radiology*. Fifth edition. Vol 2. St.Louis: Mosby's Year Book, Inc.; 1994: 1440-1452.
29. Cho KJ, Lunderquist A The peribiliary vascular plexus: the microvascular architecture of the bile duct in the rabbit and in clinical cases. *Radiology* 1983; 147: 357.
30. Bookstein N, et al. Arterioportal communications, observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transysal types, *Radiology* 1982; 142:581.
31. Richard M. Gore, Marc S. Levine *Textbook of Gastrointestinal Radiology* Vol 2 March 15, 2000: p; 1418.
32. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 43-50.
33. Ferruci ST. Liver tumor imaging. *Cancer* 1991; 67: 1187-1195.
34. Ferruci ST. Liver tumor imaging. Current concepts. *Radiol Clin North AM* 1994; 32: 39-54.
35. Longmaid HE, Dupuy DE, Kane RA, Finn JP, Costello P. Noninvasive liver imaging: few techniques and practical strategies. *Semin US CT MRI* 1992; 13: 377-398.
36. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005–1014.
37. Santagostino E, Colombo M, Rivi M et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003; 102: 78–82.
38. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 101–118
39. Dick R. The Liver and Spleen. In: Sutton D, et al. *Textbook of Radiology and Medical Imaging*. Fifth edition. Vol. 2. London: Churchill Livingstone, 1994: 949-989.

40. Larcos G, Sorokopud H, Berry G: Sonographic screening for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis or cirrhosis: an evaluation. *AJR* 1998; 171(2): 433-5
41. Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, Nakanishi K, Okuda S. Color Doppler flow imaging of liver tumors. *AJR* 1990; 154: 509-14.
42. Nino-Murcia M, Ralls PW, Jeffrey RB, Johnson M. Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions. *AJR* 1992; 159: 1195-7.
43. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bartolozzi C. Assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma: comparison of power Doppler US and color Doppler US. *Radiology* 1996; 201: 353-8.
44. Numata K, Tanaka K, Mitsui K, Morimoto M, Inoue S, Yonezawa H. Flow characteristics of hepatic tumors at color Doppler sonography: correlation with arteriographic findings. *AJR* 1993; 160: 515-21.
45. Srivastava DN, Mahajan A, Berry M, Sharma MP. Colour Doppler flow imaging of focal hepatic lesions. *Australas Radiol* 2000; 44: 285-9.
46. Gonzalez-Anon M, Cervera-Deval J, Garcia-Vila et al. Characterization of solid liver lesions with color and pulsed Doppler imaging. *Abdom Imaging* 1999; 24: 137-43.
47. Numata K, Tanaka K, Kiba T, et al. Use of hepatic tumor index on color Doppler sonography for differentiating large hepatic tumors. *AJR* 1997; 168: 991-5.
48. Harvey CJ, Albrecht T. Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2001; 11: 1578-93.
49. Bressler EL, Alpem MB, Glazer GM, Francis IR, Ensminger WD: Hypervascular hepatic metastases: CT evaluation. *Radiology*. 1987; 162: 49-51
50. Brow RA, David CL, Lorigon JG, Libshitz HI, Shirkhog A: Hepatic metastasis detection in breast cancer, role of pre and postcontrast CT. *Radiology* 1988; 169: 347.
51. Itah Y, Araki T, Fururi S, Tasoka A. Differential diagnosis of hepatic masses on computed tomography with particular reference to hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1981;5:834-842.
52. Yoshikawa J, et al. Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: radiologic features in 10 cases. *AJR*. 1988; 151: 717.
53. Brink JA, Heiken JP, Forman HP, et al. Hepatic Spiral CT: reduction of dose intravenous contrast material. *Radiology*. 1995; 197: 83-88.

54. Chambers TP, Baron RL, Lush RM. Hepatic CT enhancement. Part I. Alterations in the volume of contrast material within the same patients. *Radiology* 1994; 193: 513-521.
55. Freeny PC, Gardner J, Von Ingersleben G, et al. Hepatic helical CT: effect of reduction of Iodine dose of intravenous contrast material on hepatic contrast enhancement. *Radiology* 1995; 197: 87-89.
56. Bluemke DA, Soyer P, Fishman EK. Helical(spiral) CT of the liver. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 863-872.
57. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR*. 1994; 163: 323-331.
58. Tomiak MM, Foley WD, Jacobson DR. Variable mode helical CT: imaging protocols. *AJR*. 1995; 164: 1525-1532.
59. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretations and pitfalls. *Radiology* 1996; 201: 1-9.
60. Platt JF, Fancis IR., Ellis JH, et al: Liver metastases: early detection based on abnormal contrast material enhancement at dual-phase helical CT. *Radiology* 1997; 195: 363-369.
61. Nelson RC. Techniques for computed tomography of the liver. *Radiol Clin North Am* 1991 ;29: 1199-1212.
62. Foley WD. Dynamic hepatic CT scanning. *AJR* 1989; 152: 272-273.
63. Soyer P, Heath D, Bluemke DA, et al. Three-dimensional helical CT of intrahepatic venous structures: comparison of three rendering techniques. *J Comput Assist Tomogr*. 1996; 20: 122-129.
64. Kemmerer RS, Morteale KJ, Ros Pr. CT scan of the liver. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 247-260.
65. Murakami T, Oi H, Hori M, et al. Helical CT during arterial portography and hepatic arteriography for detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR* 1997; 169: 131-135.
66. Kanematsu M, Imaeda T, Yamawaki Y, et al. Demonstration of false negative finding on CT hepatic angiography. *Abdom Imaging* 1997; 22: 52-54.
67. Takayasu K, Muramatsu Y, Furakuwa H, et al. Early hepatocellular carcinoma: appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathological correlation. *Radiology* 1995; 194: 101-109.

68. Lupetin AR, Commisa BA, Beckrnan I, et al. Spiral CT during arterial portography. *Radiographics* 1996; 16:723-730.
69. Soyer P. CT during arterial portography. *Eur Radiol* 1996; 6: 349-357.
70. Soyer P, Bluemke DA, Fishman EK. CT during arterial portography for the preoperative evaluation of hepatic tumors: how, when and why? *AJR* 1994; 163: 1325-1332.
71. Graf O, Dock WJ, Lammer J, et al. Determination of the optimal time window for liver scanning with CT during arterial portography. *Radiology* 1994; 190: 43-47.
72. Nelson RC, Thompson GR, Chezman JL, et al. CT during arterial portography: diagnostic pitfalls. *Radiographics* 1992; 12: 705-713.
73. Paulson EK, Baker NFE, et al. CT arterial portography: causes of technical failure and variable liver enhancement. *AJR* 1992; 159: 745-749.
74. Itai Y. Lipiodol-CT for hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 1997; 22: 259-260.
75. Lencion R, Caramella D, Vignalli C, et al. Intrahepatic metastatic nodules of hepatocellular carcinoma detected at lipiodol-CT: Imaging-pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1997; 22: 253-258.
76. Valls C, Figueras J, Bhattacharya S, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers with lipiodol-CT. *Hepatology* 1998; 28: 273-275.
77. Lee ID, Han IK, et al. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinoma: value at triphasic helical CT compared with iodized-oil CT. *AJR* 1997; 168: 219-224.
78. Semelka RC, Mitchell DG. Liver and Biliary System. In: Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR, eds. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2nd edition. Vol 2. Philadelphia: Saunders, 1996; 1466-1512.
79. Rummeny E, Weissleder R, Stark DD, Saini S, Compton CC, Bennett W, Hahn PF, Wittenberg J, Malt RA & Ferrucci JT Primary liver tumors. Diagnosis by MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, 1989; 152; 63-72.
80. Ebara M, Ohto M, Watanabe Y et al. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma. Correlation of MR imaging and tumor histology studies. *Radiology*, 1986; 159: 371-377.
81. Shimamoto K, Sakuma S, Ishigaki T, Ishiguchi T, Itoh S & Fukatsu H Hepatocellular carcinoma. Evaluation with color Doppler US and MR imaging. *Radiology* 1992; 182: 149-153.

82. Ebara M, Ohto M & Kondo F Strategy for early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 1989; 18: 83-89
83. Llovet JM & Beaugrand M Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *Journal of Hepatology*, 2003; 38 (Suppl): I-136-I-149.
84. Platton DD. Current status of liver scintigraphy for space occupying disease. In: Freeman LM, Wassman H, eds. *Nuclear Medicine Annual*. New York: Raven Press, 1980; 35-37.
85. Harbert JC. Efficacy of liver scanning in malignant diseases. *Semin Nucl Med*. 1984; 14: 287-294.
86. Mc Cless EC, Gedgahder Mc Claas RD. Screening for diffuse and focal liver disease: the case for hepatic scintigraphy. *J Clin Ultrasound* 1984; 12: 75-81.
87. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme M.P, et al. Imaging of Atypical Hemangiomas of the Liver with Pathologic Correlation *Radiographics*. 2000; 20: 379-397.
88. Small WC, Chezman JL, Bemardino NfE. CT angiography and CT arterial portography in evaluation of hepatic adenomas. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 266-268.
89. Finn JP, Clarke MP, Goldmann A. MR angiography of the liver. *Semin US CT MR* 1992; 13: 367-376.
90. Aspestrand F, KolmannskogF. CT and angiography in chronic liver disease. *Acta Radiol* 1992; 33: 251-254.
91. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Tsubota A, Arase Y, Chayama K & Kumada H (1994). Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 20: 82-87.
92. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al. Angiography of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 105 resected tumors. *AJR*, 1986; 147: 525-529.
93. Sumida M, Ohto M, Ebara M, Kimura K, Okuda K & Hirroka N. Accuracy of angiography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *AJR*, 1986; 147: 531-536.
94. Baum S. Hepatic Arteriography. In: *Abram's Angiography*. Fourth Edition. Vol 2. Boston; Little-Brown and Company 1997: 436-454.
95. Itoh K, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging. *Radiology* 1987; 21: 164.
96. Honda H, et al. Characteristic findings of hepatocellular carcinoma: an evaluation with comparative study of DS, CT and MRI. *Gastrointest Radiol*. 1992; 17: 245.
97. Ros PR, et al. Encapsulated hepatocellular carcinoma: radiologic findings and pathologic correlation. *Gastrointest Radiol*. 1990; 15; 233.

98. Okuda K, et al. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma: a study of 26 cases. *Cancer* 1997; 40: 1240.
99. Kojiro M, Nakashimo T. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. New York, Springer Verlag: 1987.
100. Okuda K, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
101. La Berge JM, Laing FC, Federle MP, Jeffrey RB, Lim Re. Hepatocellular carcinoma: assesment of resectability by computed tomography and ultrasound. *Radiology* 1984; 152: 485-490.
102. Matsui O, Takashimo T, Kadoya M, et al. Segmental staining on hepatic arteriography as a sign of intrahepatic portal vein obstruction. *Radiology* 1984; 152: 601-606.
103. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, et al. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4: 35-65.
104. Palma LD. Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol*. 1998; 71(848): 808-18.
105. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329–338.
106. Vetter D, Wenger N, Bergier JM, Doffoel M, Boekel R. Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma cirrhosis: results of a western comparative study in 60 patients. *Hepatology* 1991; 13: 427-433.
107. Farmer DG, Rosoue MR, Shaked A, Busuttil RN. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994; 219: 236-247.
108. Stuart K, Stokes K, Jenkins R, Trey C, Clouse M. Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin / ethiodized oil / gelatin powder chemoembolization. *Cancer* 1993; 72: 3202-3209.
109. Marcos-Alvarez A, Jenkins RL, Washburn WK, et al. Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma in a hepatobiliary specialty center. *Arch Surg* 1996; 131: 292-298.
110. Ringe B, Pichlmaeyr 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.

111. Belghiti L. Resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Br J Surg* 1991; 78: 257-258.
112. Falkson G, Machitype JM, Moertel JG, Johnson LA, Scheman Re. Primary liver cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *Cancer* 1984; 54: 970-977.
113. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197(1): 101–108.
114. Varela M, Sala M, Llovet J. M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy? *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29: 99–104
115. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumour size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16(2): 353–357.
116. Aii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R. Results of surgical and non-surgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32(6): 1224–1229.
117. 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.
118. Grasso A, Watkinson AF, Tibballs JM, Burroughs AK. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma - a clinical viewpoint [In Process Citation]. *J Hepatol* 2000; 33(4): 667–672.
119. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pages M, Ayuso C, et al. Increased risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33(5): 1124–1129.
120. Petrelli NJ, Barcewitz PA, Evans IT, Ledesma EJ, Laurance DD, Mittelman A. Hepatic artery ligation for liv_r metastasis in colorectal carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 1347-1353.
121. Balasegram M. Complete hepatic dearterialization or primary carcinoma of the liver. *Am J Surg* 1972; 124: 340-345.
122. Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, Bree RL, Gianturco C. Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology*. 1976; 120(3): 539-45.

123. Kwok PC, Lam TW, Chan SC, Chung CP, Wong WK, Chan MK, Lo HY, Lam WM. A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarteriyel chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000; 32(6): 955-64.
124. Gunji T, Kawauchi N, Ohnishi S, Ishikawa T, Nakagama M, Kaneko T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with advanced cirrhosis by transarteriyel chemoembolization using autologous blood clot: a preliminary report. *Hepatology* 1992; 15: 252-1.
125. Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, et al. (1997) Evaluation of combined therapy with chemoembolization and ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 24(Suppl. 6):S6-50– S6-55
126. Jaeger HJ, Mehring U-M, Castaneda F, et al. (1996) Sequential transarteriyel chemoembolization for unresectable advanced epatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19: 388–396
127. Geschwind JF, Ramsey DE, van der Wal BC, Kobeiter H, Juluru K, Hartnell GG, Choti MA. Transcatheter Arterial Chemoembolization of Liver Tumors: Effects of Embolization Protocol on Injectable Volume of Chemotherapy and Subsequent Arterial Patency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 111–117
128. Wallace S, Chansangavej C, Carrasco H, Bechtel W. Infusion- embolization. *Cancer j* 1984; 54: 2751-2765.
129. Gua J, Yen D, anticancer drug in hepatocellular carcinoma 1989; 12: 181-187.
130. Bhattacharya S, Novell JR, Winslet MC, Hobbs KBF. Iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 1563-1571.
131. Taniguchi H, Daidoh T, Shioaki Y, Takahashi T. Blood supply and drug delivery to primary and secondary human liver cancers studied with in vivo bromodeoxyuridine labeling. *Cancer* 1993; 71: 50-55.
132. Goseki N, Nosaka T, Endo M, Koike M. Nourishment of hepatocellular carcinoma cells through the portal blood flow with and without transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 1995; 76: 736-743.
133. Nakamura H, Hashimoto T, Ai H, Sawada S. Iodized oil in the portal vein after arterial embolization. *Radiology* 1988; 167: 415-417.
134. Sasaki Y, Imaoka S, Fujita M, Miyashi Y, Ishikawa O, et al. Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. *Ann Surg* 1987; 20: 640-643.

135. Miller DL, Q'leary TJ, Girton M. Distribution of Iodized Oil within the liver after hepatic arterial injection. *Radiology* 1987; 162: 849-852.
136. Kruskal J, Hlatky L, Hahnfeldt P, Teramoto K, Stokes K, Clouse M. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *JVIR*. 1993; 4: 741-747.
137. Roul JR, Bourguet P, Bretagne JF, et al. Hepatic artery injection of I131-labeled lipiodol. *Radiology* 1988; 168: 541-545.
138. Kan Z, Sato M, Ivaneev K, et al. Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic artery embolization: experimental study in several animal species. *Radiology* 1993; 186: 861-866.
139. Wilfrido R, et al. *Interventional Radiology*. Williams and Wilkins 1997; Vol 1 : 138-163.
140. Wilfrido R, et al. *Vascular embolotherapy*. In: *Interventional Radiology*. Third edition. Vol 1. Williams Wilkins; 1997: 29-192.
141. Imaeda T, Yamawaki Y, Seki M, et al. Lipiodol retention and massive necrosis after lipiodol chemoembolization of hepatocellular carcinoma: correlation between computed tomography and histopathology. *Cardiovasc Intervent radiol* 1993; 16: 209-213.
142. Clouse ME, Stokes KR, Kruskal JB, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: epinephrine followed by a doxorubicin- ethiodized oil emulsion and gelatin sponge powder. *JVIR* 1993; 4: 717-725.
143. Nakajo M, Kobayashi H, Shimabukuro K, et al. Biodistribution and in vivo kinetics of iodine 131 lipiodol infused via the hepatic artery of patients with hepatic cancer. *J Nucl Med* 1988; 29: 1066-1077.
144. Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin and gelatin sponge. *Cancer* 1987; 60: 1194-1203.
145. Nakao N, Uehida H, Kamino K, et al. Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 76-80.
146. Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H, et al. (1997) Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: Study

based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Semin Oncol* 24(Suppl 6): S6-61–S6-70

147. Uchida H, Ohishi H, Mutsuo N, et al. Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anticancer drug and gelfoam particules for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13: 140-145.
148. Park JH, Han KJ, Chung JW, Han MC, Kim ST. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma: results of transcatheter arterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993; 16: 21-24.
149. Taraka A, Kumada K, Yamaoka Y, Ozawa K. Combined transcatheter arterial embolization and expended liver resection for hepatocellular carcinoma with multiple intrahepatic metastasis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1496-1498.
150. Yu Y-Q, Xu D-B, Zhou X-D, Lu J-Z, Tang Z-Y, Maek P. Experience with liver resection after hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 62-63.
151. Chung WJ, Park JH, Han JK ve ark. Hepatocellular carcinoma and portal ven invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. *AJR* 1995; 165: 315-321
152. Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1992; 185: 457-460.
153. Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1108-1114.
154. Hirakawa M, Iida M, Aoyagi K, Matsui T, et al. Gastroduodenal lesions after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 837-840.
155. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, Roche A. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg.* 1992; 163(4): 387-94.
156. Gerson LB, Pont A, Cummins RT. Clostridial bacteremia and death following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 1994; 5: 167-170.
157. Reed RA, Teitebaum GP, Penteeost JR, Katz MD. Prevalence of infection following hepatic chemoembolization with cross-linked collagen with administration of prophylactic antibiotics. *J Vasc Intern Radiol.* 1994; 5: 367-371.

158. Sternlicht M, Daniels JR, Sales SF, Daniels AM. Effect of antimicrobial protection on tolerance to hepatic chemoembolization with a fibrous collagen carrier. *Radiology* 1989; 170: 1067-1071.
159. Katsushima S, Oi H, Nakagawa K, et al. Hepatic neoplasms: effects of transcatheter arterial embolization on coagulation and fibrinolysis. *Radiology* 1990; 174: 747-750.
160. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79-83.
161. Tanaka T, Inoue S, Numata K, et al. Color Doppler Sonography of hepatocellular carcinoma before and after treatment by transcatheter arterial embolization. *AJR* 1992; 158: 541-546.
162. Ohtomo K, Itai Y, Yoshikawa K, Yashiro N, Kokubo T, Iio M. MR imaging of hepatoma; treated by embolization. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:973-975.
163. Santis MD, Torricelli P, Cristani A, et al. MRI of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 901-908.
164. Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Hepatocellular carcinoma: CT and MR features after transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1994; 191: 123-128.
165. Kubota K, Hisa N, Nishikawa T, Fujiwara Y, Murata S, Itoh D, Yoshida S, Yoshida. Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging* 2001; 26: 184-190
166. Nakamura H, Mitani T, Murakami T, et al. Five year survival after TACE for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 33: 589-592.
167. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981; 47(1): 207-14
168. Gazanfer Aksakoğlu. Sağlıkta Araştırma ve Çözümleme. DEÜTF Rektörlük Basım Evi İkinci Yazım 2006: 313-317
169. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989; 170: 783-786.

170. Uchida H, Matsuo N, Nishimine K, Nishimura Y, Sakaguchi H, Ohishi H. Transcatheter arterial embolization for hepatoma and segmental use. *Semin Intervent Radiol* 1993; 19-26.
171. Daniel B. Brown. et al Hepatic Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Survival Rates with Different Embolic Agents. *J. Vasc. Interv. Rad.* 2005;16: 1661-1666
172. Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y, et al. (1999) Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver* 19: 25–31
173. Rand T, Loewe C, Schoder M, Schmook MT, Peck-Radosavljevic M, Kettenbach J, Wolf F, Schneider B, Lammer J. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005; 28(3): 313-8.
174. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, et al. Randomized controlled trial of transarteriyel lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35(5): 1164-71.
175. Cheung YC, Ko SF, Ng SH, Chan SC, Cheng YF. Survival outcome of lobar or segmental transcatheter arterial embolization with ethanol-lipiodol mixture in treating hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005 14;11(18):2792-5.
176. Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M, Iijima T ve ark. A randomized trial of intrahepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 33 Suppl: S149-52.
177. Sumie S, Yamashita F, Ando E, Tanaka M, ve ark. Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. *AJR.* 2003; 181(5): 1327-34
178. Kawai S, et al. Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma--a comparison between L-TAE with farmorubicin and L-TAE with adriamycin: preliminary results (second cooperative study). Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 33 Suppl: 97-102.

179. Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al. Segmental take with lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma:- follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 33: 560-568.
180. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan: Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211 :277-287.
181. Kawasaki S, Makuuehi M, Kosuge Y. Systemic subsegmentectomy for hepatocellular carcinoma. In: Tobe T, Komeda H, Ohto M, et al. Primary liver cancer in Japan. Tokyo: Springer-Verlag 1992; 345-351.
182. Kanematsu T, Matsumata T, Shirabe K, et al. A comparative study of hepatic resection on transcatheter arterial chemoembolization for treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 2181-2186.
183. Nakao N, Kamino K, Miura K, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy: value of treatment with transcatheter arterial chemoembolization. *AJR.* 1991; 156: 1177-1179.
184. Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, Ii T, Yagi M, Matsui O, Nonomura A, Miyazaki I. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1994;20(2):295-301.
185. Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, et al. Prognostic factors in the treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization and arterial infusion. *Cancer* 1991; 67: 385-391.
186. Nakao N, Kamino K, Miura K, Takayasu Y, Ohnishi M, Miura T. Transcatheter arterial embolization in hepatocellular carcinoma: a lon-term follow-up. *Radiat Med* 1992; 10: 13-18
187. Chen DS, Sung JL. Serum alphafetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987; 40; 779-783.
188. Ohnishi K, Tanabe Y, Ryu M, et aL. Prognosis of hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm in relation to treatment: study of 100 patients, *Hepatology* 1987; 17: 1285-1290.
189. Huo TI, Wu JC, Lui WY, Huang YH, ve ark. Differential mechanism and prognostic impact of diabetes mellitus on patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical and nonsurgical treatment *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(8): 1479-87.

190. Okada S, Okazaki N, Nose H, Yoshimori M, Aoki K. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology*. 1992; 16(1): 112-7.
191. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(9): 1995-2004.
192. Geschwind JF. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: where does the truth lie? *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13(10): 991-4.
193. Barbara L, 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(1): 132-7.
194. Livraghi T, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol*. 1995; 22(5): 522-6.
195. Trevisani F, De Notariis S, Rossi C, Bernardi M. Randomized control trials on chemoembolization for hepatocellular carcinoma: is there room for new studies? *J Clin Gastroenterol*. 2001; 32(5): 383-9.
196. Trevisani F, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer*. 1995; 75(9): 2220-32.
197. Chung JW Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* (1998) 45 (Suppl. 3):1236–1241
198. Isenberg J, Fischbach R, Krüger I, et al. (1996) Treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 16: 1291–1295
199. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, Hasegawa H, Hirohashi S. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology*. 1987; 163(2): 345-51.
200. Bronowicki JP, Boudjema K, Chone L, et al. (1996) Comparison of resection, liver transplantation and transcatheter oily chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 24: 293–300
201. Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC, et al. (1995) Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: Post-treatment management and complications. *J Surg Oncol* 60: 116–121

202. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *N Engl J Med.* 1995; 332(19): 1256-61.
203. Tangkijvanich P. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 31(4): 302-8.
204. Llad L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J, Guardiola J, Jaurieta E. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer.* 2000; 88(1): 50-7.
205. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Hermine C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR.* 1999; 172(1): 59-64.
206. Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, et al. Natural history of untreated hepatocellular carcinoma. A retrospective study of 157 cases. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 386-91.
207. Dibisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, et al. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1988; 108: 390-401.
208. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol.* 1999; 31(1): 133-41.
209. Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2002; 8(2): 193-9.
210. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, Blum HE. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarteriyl chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer.* 1998; 79(6): 601-5.
211. Nomura F, Ohnishi K, Honda M, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma in the elderly: a study of 91 patients older than 70 years. *Br J Cancer* 1994; 70:690-3.

212. Zhou MX, Watabe M, Watabe K. The X-gene of human hepatitis B virus transactivates the c-jun and alpha-fetoprotein genes. *Arch Virol* 1994; 134: 369–78.
213. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989; 64: 1700–7.
214. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarteriyel chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16(12): 1653-9.
215. Huo TI, Wu JC, Lui WY, Lee PC, Huang YH, Chau GY, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Diabetes mellitus is a recurrence-independent risk factor in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing resection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15(11): 1203-8.
216. Guillaies L, Leroyer R (1991) Therapeutic embolization devices. *J Pharm Clin* 10: 241–246
217. Yu MC, Tong MJ, Coursaget P, et al. Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1038–41.
218. Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 1995; 195: 747–752
219. Kubota K, Hisa N, Nishikawa T, Fujiwara Y, ve ark. Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging.* 2001; 26(2): 184-90.
220. Matsuo N, et al. Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Semin Oncol.* 1997; 24(2 Suppl 6): S6-61-S6-70.
221. Huo TI, Wu JC, Lui WY, Huang YH, Lee PC, Chiang JH, Chang FY, Lee SD. Differential mechanism and prognostic impact of diabetes mellitus on patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical and nonsurgical treatment. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(8): 1479-87.

222. Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, Bugianesi E, Bianchi G, Fabbri A, Zoli M, Melchionda N. Cardiovascular disease in cirrhosis--a point-prevalence study in relation to glucose tolerance. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(3): 655-62.
223. Sun HC, Tang ZY, Ma ZC. The factors affecting the recurrent rate after radical resection of liver cancer. *Zhonghua Gandanwaike Zazhi* 2000; 6: 7-9
224. Liem MS, Poon RT, Lo CM, Tso WK, Fan ST. Outcome of transarteriyel chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(29): 4465-71.
225. Trevisani F, D'Intino PE, Grazi GL, et al. Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients. *Cancer* 1996; 77: 2223-32.
226. Stefanini GF, et al. Efficacy of transarteriyel targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer.* 1995: 242715; 75-34.
227. Nishizaki T, Takenaka K, Yoshida K, Ikeda T, Sugimachi K. Influence of lipiodolization on a cirrhotic liver. *J Surg Oncol.* 1995; 58(4): 263-8.
228. Palma LD. Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol.* 1998; 71(848): 808-18.
229. Koda M, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer.* 2001; 92(6): 1516-24.
230. Allgaier HP, Galandi D, Zuber I, Blum HE. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2001; 19: 301-310
231. Qian J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(9): 1885-91. Review.
232. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661
233. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Quaretti P, Zangrandi A. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med* 1999; 20: 47-53
234. Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, Murr M, Zervos E, Goldin S, Kudryk B, Zwiebel B, Black T, Fargher S, Rosemurgy AS. Transcatheter arterial

chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. *Am Surg* 2002; 68: 827-831

EK 1: Çalışmaya dahil tüm hasta verilerinin özet tablosu

No	Yaş	Cinsiyet	Etiyoloji	Child sınıflaması	Okuda evresi	Tümör çapı(mm)	KHK Odak Sayısı	Karaciğerde tutulan alan %	AST(U/L)	AFP(ng/ml)	Total Bilirubin(mg/dl)	Serum albumin(g/dl)	Asit	Ensefalopati	Postembolektomi sendromu	Komplikasyon	Lipiodol tutulum tipi	Embolizasyon tekniği	Embolizan ajan	Ek Hastalık	Tümör yanıt tipi	Yaşam süresi (ay)	İşlem Sayısı	Radyofrekans Ablasyon	Perikutan etanol enjeksiyon
1	69	K	HBV	B	2	10	Multipl	<%50	55	20000	1,4	1,8	Masif	yok	var	yok	2	Süperselektif	Gelfoam	yok	3	3	1	yok	yok
2	64	K	HCV	A	1	70	3	<%50	76	6,3	1,1	4,3	yok	yok	var	yok	2	Süperselektif	Gelfoam	DM	2	7	1	var	var
3	66	K	HCV	B	2	60	1	<%50	61	361	5,1	3,5	yok	yok	yok	yok	1	Süperselektif	Gelfoam	yok	2	39	1	yok	var
4	42	E	HBV	A	1	35	1	<%50	104	250	2,7	3,5	yok	yok	yok	yok	1	Süperselektif	Gelfoam	yok	4	16	3	yok	yok
5	64	K	HCV	B	2	30	1	<%50	104	40	2,8	2,7	Minimal	yok	yok	yok	1	Süperselektif	Gelfoam	yok	4	27	2	yok	yok
6	52	K	İdiopatik	C	3	120	Multipl	<%50	48	2,3	3,2	2,2	Masif	yok	var	Plevral efüzyon	2	Selektif	Gelfoam	DM+HT	2	24	3	var	var
7	51	E	HBV	A	1	50	1	<%50	57	256	1,2	4,2	yok	yok	yok	yok	2	Süperselektif	Gelfoam	yok	4	9	3	yok	yok
8	60	E	HBV	A	1	25	2	<%50	71	1115	0,8	3,5	yok	yok	var	yok	2	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	2	6	1	yok	yok
9	75	E	HCV	A	1	47	1	<%50	42	2,56	0,7	4,7	yok	yok	var	yok	1	Süperselektif	Polivinilalkol	KKY	2	25	1	yok	yok
10	75	E	HBV	B	2	45	2	<%50	108	25,9	2,3	3,1	Minimal	yok	var	yok	2	Süperselektif	Gelfoam	yok	2	12	3	yok	yok
11	63	E	HCV	A	1	50	Multipl	<%50	63	0,8	1,3	4,5	yok	yok	yok	yok	3	Süperselektif	Gelfoam	DM	2	4	2	yok	yok
12	68	E	HCV	B	2	50	3	<%50	116	280	1,8	2,6	yok	yok	var	Ensefalopati+Asit	3	Selektif	Gelfoam	yok	2	9	1	yok	yok
13	52	E	HBV	B	2	30	Multipl	<%50	48	4000	2,9	3,3	Masif	yok	yok	Karaciğer yetmezliği	1	Süperselektif	Gelfoam	yok	4	3	1	yok	yok
14	61	E	Kriptojenik	B	2	100	2	<%50	68	3,3	1,9	2,7	yok	yok	var	yok	2	Süperselektif	Gelfoam	DM	3	1	1	yok	yok
15	61	K	HCV	A	1	30	1	<%50	39	6,39	0,4	3,4	yok	yok	yok	yok	1	Süperselektif	Polivinilalkol	DM+HT	4	35*	1	var	yok
16	68	K	HCV	A	2	31	1	<%50	54	68	1,6	3,7	Masif	yok	yok	yok	1	Süperselektif	Gelfoam	yok	4	3	2	yok	yok
17	68	E	HCV	B	2	50	3	<%50	589	11,4	3,9	3,2	yok	yok	var	Peritonit	4	Selektif	Gelfoam	DM	2	6	1	yok	yok
18	15	K	HBV	A	1	90	Multipl	>%50	128	324	4,5	3,9	yok	yok	var	yok	3	Selektif	Polivinilalkol	yok	2	19	1	yok	yok
19	79	E	İdiopatik	A	2	200	Multipl	>%50	70	56	1,4	4,1	yok	yok	yok	yok	3	Süperselektif	Polivinilalkol	KKY	2	16	1	yok	yok
20	65	E	HBV	A	1	20	2	<%50	38	8,06	0,9	3,7	yok	yok	yok	yok	4	Selektif	Polivinilalkol	yok	3	15*	2	yok	yok
21	46	E	HBV	C	3	15	1	<%50	788	843	6,4	2,7	Masif	var	var	Karaciğer yetmezliği	BT yapılamadı	Süperselektif	Polivinilalkol	DM	BT yapılamadı	1	1	yok	yok
22	49	E	HBV+HCV	B	2	40	1	>%50	156	76,4	3,5	3	Masif	yok	yok	yok	4	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	yok	5	2	yok	yok
23	70	E	HBV+alkol	A	1	30	Multipl	<%50	32	215	1,2	3,5	yok	yok	yok	Karaciğer yetmezliği	BT yapılamadı	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	BT yapılamadı	2	1	yok	yok
24	67	E	HBV	A	1	25	1	<%50	38	5,31	0,7	4,1	yok	yok	var	yok	2	Selektif	Polivinilalkol	yok	4	15*	3	yok	yok
25	64	E	HBV	A	1	35	1	<%50	35	3	2	3,4	yok	yok	yok	Abse	1	Süperselektif	Gelfoam	yok	4	62*	2	yok	var
26	55	E	HBV	A	1	50	2	<%50	22	5,5	2,3	3,6	yok	yok	yok	yok	2	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	2	18*	1	yok	yok
27	78	E	HCV	B	2	50	2	<%50	88	10	2	2	yok	yok	yok	yok	4	Süperselektif	Gelfoam	HT	2	25	1	yok	yok
28	73	E	HCV	A	2	190	1	>%50	70	345	1,4	4,1	yok	yok	var	yok	2	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	4	37*	1	yok	yok
29	61	E	Alkol	B	2	160	Multipl	>%50	57	455	3,9	2,4	yok	yok	var	yok	4	Selektif	Gelfoam	DM	2	16	2	yok	yok
30	61	K	HCV	A	1	60	3	<%50	93	78	2,8	3,4	yok	yok	yok	yok	4	Selektif	Polivinilalkol	DM	1	29	1	var	yok
31	64	E	HBV	A	1	110	1	<%50	93	7,3	1,7	3,7	yok	yok	yok	yok	4	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	2	8*	2	yok	yok
32	75	E	HBV	A	1	50	1	<%50	79	8,7	1,3	3,5	yok	yok	var	yok	2	Selektif	Polivinilalkol	yok	2	5*	2	yok	yok
33	57	K	HCV	A	1	70	1	<%50	21	14	1,6	2,5	yok	yok	yok	yok	3	Selektif	Polivinilalkol	yok	2	7	1	yok	yok
34	77	E	HCV	B	2	60	1	<%50	95	54	2,1	2,2	Masif	yok	var	yok	1	Süperselektif	Gelfoam	DM+HT	4	40	1	yok	yok
35	47	E	Alkol	C	3	70	Multipl	<%50	70	650	13	1,7	Masif	yok	var	Peritonit+ GİS Kanama	BT yapılamadı	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	BT yapılamadı	1	1	yok	yok
36	65	E	HBV+alkol	B	2	120	1	<%50	45	130	0,8	2,9	Masif	yok	var	Karaciğer yetmezliği	BT yapılamadı	Selektif	Gelfoam	DM	BT yapılamadı	2	2	yok	yok
37	53	E	HBV	B	2	100	3	<%50	99	437	2	2,7	Masif	yok	var	Karaciğer yetmezliği	BT yapılamadı	Selektif	Gelfoam	yok	BT yapılamadı	1	1	yok	yok
38	79	E	HCV	B	2	3	1	<%50	54	25	1,5	2,6	Masif	yok	var	yok	MR yapıldı	Süperselektif	Polivinilalkol	yok	1	22*	3	yok	yok

Tabloda kullanılan kısaltma ve simgelerin dökümü:

(*) çalışmanın sonlandırıldığı tarihte hala yaşayan olgular, BT: bilgisayarlı tomografi, GİS: gastrointestinal sistem, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KKY: konjestif kalp yetmezliği, AST: aspartat aminotransferaz, AFP: alfafetoprotein, KHK: karaciğer hücreli kanser

EK 2: Etik kurul onay formu



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Tarih ve Sayı: 06.04.2006/95

Etik Kurul Üveleri

Prof. Dr. Taner ÇAMSARI
Prof. Dr. Cem Şeref BEDİZ
Prof. Dr. Uğur MÜNGAN
Prof. Dr. Hüray İŞLEKEL
Doç. Dr. Arzu SAYINER
Prof. Dr. Özgül SAĞOL
Prof. Dr. Görsev YENER
Doç. Dr. Mustafa SEÇİL
Yard. Doç. Dr. Cenk ERDAL
Yunus KARSLI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 06 Nisan 2006 tarih ve 28/06/06 no.lu toplantısında 86/2006 Protokol Numaralı Radyodiagnostik Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Ali KOÇYİĞİT'in sorumlu olduğu, "Kemoembolizasyon Tedavisinin Hepatosellüler Karsinomlu Olgularda Sağ Kalıma Etkisi isimli çalışmanın uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Taner ÇAMSARI
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı

Etik Kurul Sekreteri
Yonca YILDIRIM