



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA İLAÇ SALINIMLI MİKROSFERLERLE
TRANSARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON (DEB-TAKE) TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet TONKAZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA İLAÇ SALINIMLI MİKROSFERLERLE
TRANSARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON (DEB-TAKE) TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet TONKAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ömer Fatih NAS

Bursa – 2022

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| Özet | iii |
| İngilizce Özet | v |
| Giriş ve Amaç | 1 |
| Genel Bilgiler | 3 |
| Karaciğer Anatomisi | 3 |
| Karaciğerin Segmental Anatomisi | 5 |
| Karaciğerin Vasküler Anatomisi | 7 |
| Hepatik Arteriyel Anatomi ve Varyasyonları | 8 |
| Portal Venöz Anatomi ve Varyasyonları | 10 |
| Hepatik Venöz Anatomi ve Varyasyonları | 12 |
| Biliyer Anatomi | 13 |
| Karaciğerin Lenfatik Drenajı | 15 |
| Karaciğerin Nöral İnnervasyonu | 16 |
| Hepatosellüler Karsinom | 17 |
| Epidemiyoloji | 17 |
| Etiyoloji ve Risk Faktörleri | 18 |
| Klinik ve Histopatolojik Bulgular | 24 |
| Tarama ve Sürveyans | 26 |
| Görüntüleme Yöntemleri | 28 |
| Ultrasonografi (US) | 28 |
| Bilgisayarlı Tomografi (BT) | 30 |
| Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) | 32 |
| Pozitron Emisyon Tomografi (PET) | 38 |
| Hepatik Arteriyografi | 39 |
| Histopatoloji | 39 |
| Evreleme..... | 40 |
| Tedavi | 49 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| Gereç ve Yöntem | 69 |
| Bulgular | 77 |
| Olgu Örnekleri | 85 |
| Tartışma ve Sonuç | 87 |
| Kaynaklar | 96 |
| Ekler | 115 |
| Ek-1: Kısaltmalar | 115 |
| Teşekkür | 118 |
| Özgeçmiş | 119 |

ÖZET

Çalışmamızın amacı, Hepatosellüler Karsinom (HSK) tanısı alan uygun hasta gruplarında ilaç yüklenebilir mikrosferlerle transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE) tedavisinin etkinliğini değerlendirmek ve sonuçlarını literatürle karşılaştırmaktır.

Bu çalışmada Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde doksorubisin yüklü 30-60 µm mikrosferlerle (Hepasphere; Merit Medical, South Jordan, UT, USA) transarteriyel kemoembolizasyon tedavisi uygulanmış 88 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri kaydedildi. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle (Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme) işlem öncesi ve sonrasında tümör boyutu, dağılımı, sayısı, kronik karaciğer hastalığı varlığı, portal ven trombozu ve asit varlığı değerlendirildi. DEB-TAKE sonrasında tedaviye yanıt değerlendirmesi, mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre yapıldı. Progresyona kadar geçen süre (TTP), progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağ kalım ve advers etkiler kaydedildi.

Hastaların medyan (ortanca) takip süresi 17 ay (2-64 ay) idi. Toplam 134 seans DEB-TAKE prosedürü uygulanmış 88 hastada (74 erkek, 14 kadın) derece (grade) 4 veya 5 advers etki izlenmedi. 8 hastada (%9,1) tam yanıt (TY), 42 hastada (%47,8) parsiyel regresyon (PR), 10 hastada (%11,3) stabil hastalık (SH) ve 28 hastada (%31,8) progresif hastalık (PH) izlendi. Ayrıca 50 hastada (%56,9) objektif yanıt (TY+PR) izlendi. DEB-TAKE tedavisinden önceki ve 1 ay sonraki serum AFP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). DEB-TAKE tedavisi sonrasında ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılmış 17 hasta genel sağkalım analizlerinden çıkartıldı.

Medyan (ortanca) genel sağkalım 17 ay (%95 güven aralığı, 10,3-23,7) olarak bulundu. 6 aylık, 1, 2, 3 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %86, %70,2, %40,2, %19,7 ve %14,7 idi. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde Child Pugh sınıflaması (B vs A) (HR: 3,5; %95 GA, 1,232-10,108 p=0,019), TAKE seans sayısı (1 vs >1) (HR: 2,95; %95 GA, 1,443-6,028 p=0,003) ve işlem öncesi serum alfa fetoprotein (AFP) değerinin (400+ vs <400) (HR:2,98; %95 GA, 1,152-7,717 p=0,024) sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı (PFS) 8 ay (%95 GA, 5,8-10,2) olarak bulundu. PFS, BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) A'da 14 ay (%95 GA, 9,9 -18,1) ve BCLC B'de 8 ay (%95 GA, 6,4-9,5) olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil ancak kritik değere yakındır (p=0,055).

BCLC A ve B HSK hastalarında, doksurubisin yüklü Hepasphere 30-60 µm mikrosferlerle yapılan transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE) güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler Karsinom, DEB-TAKE, Hepasphere mikrosferler.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF DRUG ELUTING BEADS TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION (DEB-TACE) TREATMENT IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

The aim of our study is to evaluate the efficacy of drug eluting beads transarterial chemoembolization (DEB-TACE) treatment in appropriate patient groups diagnosed with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and to compare the results with the literature.

In this study, 88 patients who underwent transarterial chemoembolization with doxorubicin loaded 30-60 µm microspheres (Hepasphere; Merit Medical, South Jordan, UT, USA) in Bursa Uludag University Radiology Department Interventional Radiology Unit between January 2015 and December 2020 were retrospectively analyzed. Demographic and clinical characteristics and laboratory parameters of all patients were recorded. Tumor size, distribution, number, presence of chronic liver disease, portal vein thrombosis and presence of ascites were evaluated before and after the procedure with radiological imaging methods (Computed Tomography or Magnetic Resonance Imaging). Time to progression (TTP), progression-free survival (PFS), overall survival, and adverse effects were recorded.

The median follow-up was 17 months (2-64 months). Grade 4 or 5 adverse events were not observed in 88 patients (74 males, 14 females) who underwent a total of 134 sessions of DEB-TACE procedure. Complete response (CR) in 8 patients (9.1%), partial regression (PR) in 42 patients (47.8%), stable disease (SH) in 10 patients (11.3%), and 28 patients (31.8%) progressive disease (PH) was observed. In addition, objective response (CR+PR) was observed in 50 patients (56.9%). There was a statistically significant difference between serum AFP values before and 1 month after DEB-TACE treatment

($p < 0.001$). 17 patients who underwent orthotopic liver transplantation after DEB-TACE treatment were excluded from the overall survival analyses. The median overall survival was 17 months (95% confidence interval, 10.3-23.7). Overall survival rates at 6 months, 1, 2, 3, and 4 years were 86%, 70.2%, 40.2%, 19.7%, and 14.7%, respectively. In univariate and multivariate Cox regression analysis, Child Pugh classification (B vs A) (HR: 3.5; 95% CI, 1.232-10.108 $p = 0.019$), number of TACE sessions (1 vs >1) (HR: 2.95; 95% CI, 1.443-6.028 $p = 0.003$) and pre-procedural serum alpha fetoprotein (AFP) value (400+ vs <400) (HR: 2.98; 95% CI, 1.152-7.717 $p = 0.024$) were found to be independent risk factors affecting survival. The median progression-free survival (PFS) of the patients was 8 months (95% CI, 5.8-10.2). The PFS was 14 months (95% CI, 9.9 -18.1) in BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) A and 8 months (95% CI, 6.4–9.5) in BCLC B, with the difference between the two groups were not statistically significant but found close to the critical value ($p = 0.055$).

Transarterial chemoembolization with doxorubicin-loaded Hepasphere 30-60 μm microspheres (DEB-TACE) is a safe and effective treatment modality in BCLC A and B HCC patients.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, DEB-TACE, Hepasphere microspheres.

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğerde en fazla görülen primer malignite hepatosellüler karsinom (HSK) olup insidansı dünya genelinde hızla artış göstermektedir (1). HSK, dünya genelinde en sık görülen 7. kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ise en sık 2. nedenidir (2). Dünya genelinde her yıl 600.000'den fazla insan HSK nedeniyle ölmektedir (3). HSK'da kronik karaciğer hastalığını takiben gelişen karaciğer sirozu en önemli risk faktörüdür ve tümörlerin çoğu sirotik karaciğerde ortaya çıkmaktadır (4, 5). Hepatit B'nin endemik olduğu Sahra Altı Afrika ve Doğu Asya'da HSK insidansı yüksektir (6).

HSK'da tümör yükü, karaciğer fonksiyonu ve hastanın performans durumu uygun tedavi seçeneğini belirler. Erken evre HSK'de cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu küratif tedavinin temelini oluşturur (7). Ancak tanı esnasında HSK hastalarının %30'dan daha az kısmı rezeksiyona uygundur (8). Karaciğer transplantasyonu erken HSK için ideal bir tedavi olarak görülse de, yüksek maliyeti ve donör sayısının kısıtlı olması nedeniyle sınırlı sayıda hastaya yapılabilmektedir (9). Bu sebeplerle cerrahi olmayan yöntemler HSK tedavisinde büyük önem kazanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan cerrahi olmayan yöntemler arasında ablasyon tedavisi, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), radyasyon tedavisi ve sistemik kemoterapi bulunur. Radyo frekans ablasyon (RFA) tedavisi cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon gibi erken evre HSK'li hastalarda uygulanabilen bir diğer yöntemdir. Büyük boyutlu tümörlerin ve yüksek riskli bölgelerdeki bazı tümörlerin tedavisinde RFA kullanımı hala sınırlıdır (10). Sistemik tedaviler içerisinde yer alan tirozin kinaz inhibitörü Sorafenib ise ileri evre HSK'de kullanılmaktadır (11).

Karaciğerin hepatik arter ve portal ven yoluyla dual vasküler beslenmesi vardır (12). Karaciğer maligniteleri ise ağırlıklı olarak hepatik arter tarafından beslenir. Emboloterapilerde kemoteröpatik ajanlar doğrudan tümörü besleyen artere verilip esas olarak portal ven tarafından beslenen sağlıklı karaciğer

dokusunun korunması amaçlanmaktadır (13). HSK tedavisinde kullanılan TAKE minimal invaziv bir yöntemdir (14). İlk olarak 1974'te Doyon ve arkadaşları, malign karaciğer tümörlerini tedavi etmek için hepatik arter embolizasyonunu bildirmiştir (15). 1970'lerin sonlarında, HSK tedavisinde adriamisin, 5-florourasil ve mitomisin-C intrahepatik arteriyel olarak kullanılmaya başlandı (16). 1980'lerin başlarında ise lipiodol ile konvansiyonel TAKE (kTAKE) kullanılmaya başlanmış ve dünya çapında yaygın olarak benimsenmiştir (17-19). kTAKE'de lipiodol emülsiyonu ile kemoterapötik ilaçlar tümörü besleyen vasküler yapıya verilir ve iskemik tümör nekrozu izlenir. Kemoterapötik ilacın yüksek bölgesel konsantrasyonu sağlanıp sistemik toksisitesi en aza indirilirken ilacın antikanser özelliği en üst düzeye çıkarılmış olur (13).

İlaç salınımlı transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE) ise kTAKE'nin sonuçlarını iyileştirmek ve yan etkilerini azaltmak amaçlanarak geliştirilmiştir (20). DEB TAKE'de embolizan mikrosferlere kemoterapötik ilaçlar yüklenerek hedef lezyon içerisinde ilacın yavaşça salınması sağlanır (21). Bu sayede tümörün antineoplastik ilaca maruziyeti artırılır. Ayrıca ilacın sistemik dolaşıma daha az geçmesiyle yan etkileri azaltılarak, uygulanan dozun kontrol edilmesi sağlanır (22). Mikrosferler küçük damarlarda distal embolizasya izin vererek, tümörü besleyen arterlerin selektif bir şekilde kalıcı olarak tıkanmasını sağlar (23).

Bu çalışmanın amacı, HSK'de ilaç salınımlı 30-60 µm mikrosferlerle (Hepasphere; Merit Medical, South Jordan, UT, USA) yapılan transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE) tedavisinin etkinliğini değerlendirmek ve sonuçlarını literatürle karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Karaciğer Anatomisi

Üst karın boşluğunun büyük bir kısmını dolduran karaciğer vücudun en büyük iç organıdır. Sağ hipokondrium ve epigastriumun çoğunu kaplar ve sıklıkla sol hipokondriyuma ve sol ön aksiller çizgiye kadar uzanır. Karaciğer bebeklik döneminden itibaren hızla büyür. Bu büyüme periyodu 18 yaş civarında bir platoya ulaşır ve bunu orta yaştan itibaren karaciğer ağırlığında kademeli bir azalma izler. Erişkin bir insanda ağırlığı 1000 ile 2500 gram arasındadır. Karaciğerin vücut ağırlığına oranı büyüme ile azalır. Karaciğer ağırlığı bebeklik döneminde vücut ağırlığının %4-5'i iken erişkinde bu oran %2'ye düşer. Karaciğer boyutu cinsiyete göre de değişir ve kadınlarda daha küçüktür (24, 25).

Karaciğerin üzerini örten fibröz kılıfa glisson kapsülü denir. Glisson kapsülü, portal triad yapılarının karaciğer parankimine girerken ve segmental dallara ayrılırken etrafında yoğunlaşır. Böylece, her safra kanalı, hepatik arter ve portal ven tek bir fibröz kılıfla çevrilmiş olur. Her kılıfın içinde, portal ven gevşek bağ dokusu ile çevrilidir ve bu da portal venin diseksiyonunu nispeten kolaylaştırır. Ancak safra kanalları ve hepatik arter etrafındaki fibröz doku daha serttir ve bu yapıların diseksiyonu daha zordur. Bu kılıf yapısı, karaciğerin sağ ve sol vaskülobiliyer pediküllerinin cerrahi olarak kontrolünü kolaylaştırır (25).

Karaciğerin superior, anterior, sağ, posterior ve inferior (visceral) yüzleri mevcuttur. Karaciğerin sağ, süperior ve anterior yüzleri devamlılık gösterip, birbirlerinden ayrımı net olarak yapılamaz. Bu sebeple bu yüzlere karaciğerin diafragmatik yüzü denir. Diafragmatik yüz, inferior (viseral) yüzden dar bir sınırla ayrılır (24).

Süperior yüz karaciğerin en geniş kısmıdır. Büyük kısmı sağ diyafram kubbesinin altında yer alır. Anterior yüz üçgen şeklinde dışbükeydir ve falsiform ligamanın yapışma yeri dışında periton ile kaplıdır. Büyük kısmı, diyaframın ön

kesimiyle ilişkilidir. Sağda diyaframla sağ akciğerden ve 6.-10. kostalar ve kıkırdaklarından, solda ise 7.-8. kostaların kıkırdaklarından ayrılır (24, 25).

Sağ yüz, diafragmatik yüzün peritonla örtülü sağ kısmıdır. Diyaframın sağ kubbesine bitişik olarak uzanır ve bu sayede sağ akciğerden ve 7.-11. kostalardan ayrılır. Posterior yüz sağda geniş, solda ise dardır. Posterior yüzün çoğu, gevşek bağ dokusu ile diyaframa yapışmaktadır ve üçgen şeklinde peritonsuz çıplak alanı (bare area) oluşturmaktadır. Vena cava inferior (VKİ) çıplak alanın medial ucunda bir oluk veya tünel içinde yer alır. Kaval oluğun solunda yer alan kaudat lob, ligamentum venozum fissürü ile sol lobdan ayrılır. Bu fissürde duktus venosusun kapanmasıyla oluşan ligamentum venosum bulunur. Sol lobun arka yüzünde, ligamentum venosum fissürünün üst ucuna yakın kesimde abdominal özofagusun izi olan sığ bir alan mevcuttur. Bu alanın solunda, sol lobun posterior yüzünde de midenin fundusunun izi bulunmaktadır (24).

Inferior yüz, karaciğerin alt kenarı ile sınırlıdır. Inferior yüz safra kesesi fossası, porta hepatis, kaval sulkus, ligamentum teres fissürü ve ligamentum venozum fissürü dışında peritonla kaplıdır. Safra kesesi genellikle sığ bir çukurda bulunur. Karaciğerin inferior yüzünde, safra kesesinin sağ tarafında hepatik fleksura, sağ sürrenal bez, sağ böbrek ve duodenum gibi komşu organların izleri bulunur (24, 25).

Karaciğerin sağ lobu hacimce en büyük lobdur ve karaciğerin tüm yüzlerine katılır. Sol lobdan anterior ve süperiorda falsiform ligament, inferiorda ligamentum teres fissürü ve ligamentum venosum ile ayrılır (24).

Sol lob sağ lobdan daha küçük ve incedir. Küçük çocuklarda neredeyse sağ lob kadar büyük olabilir. Falsiform ligamentin solunda yer alır. Süperior yüzü diafragma ile inferior yüzü mide ile komşudur (24).

Kaudat lob, ligamentum venozum tarafından oluşturulan oluğun sağında olup inferior ve posterior yüzlerde bir çıkıntı olarak görülür. Anteriorda porta hepatis, solda ligamentum venozum fissürü, sağda VKİ oluğu tarafından

sınırlandırılmıştır. Gross anatomik tanımlamalarda sağ lobdan çıktığı söylene de fonksiyonel olarak ayrıdır (24).

Karaciğer, karın ön duvarına, diyaframa ve diğer iç organlara birkaç peritoneal ligament ile bağlıdır. Karaciğer, embriyodaki ventral mezogastriumdan kaynaklı falsiform ligament ile karın ön duvarına bağlanır. Bu bağın iki yaprağı, orta hatta karın ön duvarının arka yüzünden ve diyaframın alt yüzünden arkaya ve hafifçe sağa geçer ve karaciğerin ön ve üst yüzlerine yapışır (24).

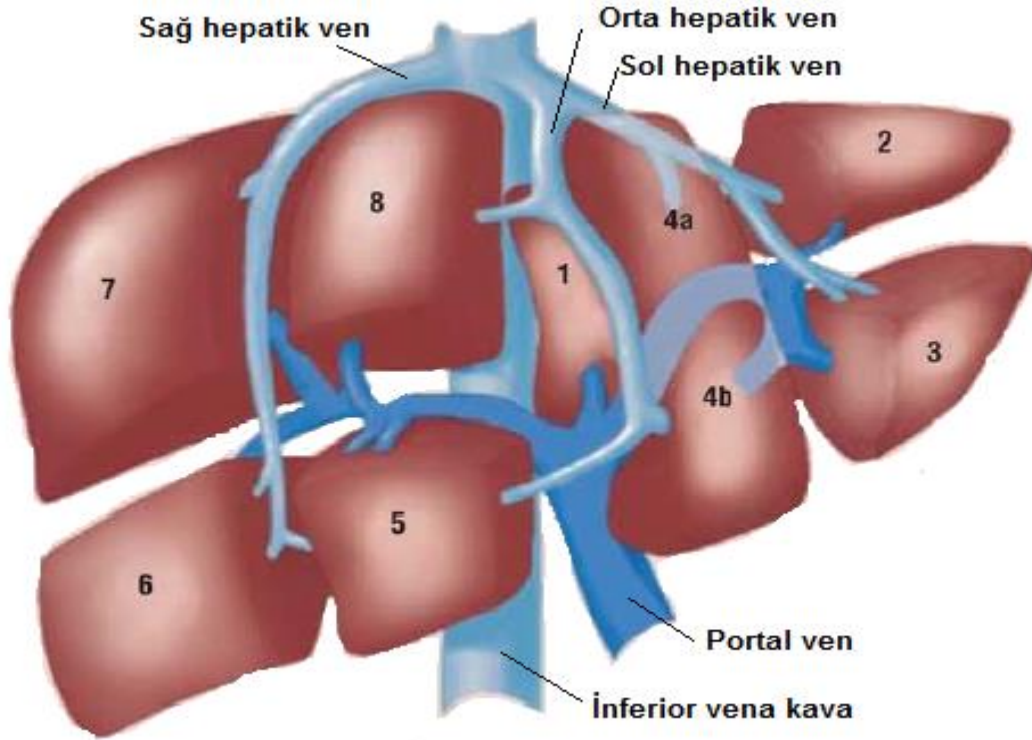
Ligamentum teres, fetüsün sol umbilikal veninin oblitere kalıntısıdır; Falsiform ligamanın alt serbest kenarında ilerler ve karaciğerin alt yüzünde bir fissür halinde devam eder. Fetal hayatta, sol umbilikal ven sol portal vene açılır. Erişkin dönemde oblitere olduğu varsayılır. Ancak portal hipertansiyon gibi durumlarda umbilikal ven rekanalize olabilir (24).

Koroner ligament, peritonun diyaframdan karaciğerin sağ lobunun üst ve arka yüzlerine uzanmasıyla oluşur. Karaciğerde çıplak alan (bare area) olarak adlandırılan periton örtüsünden yoksun alan koroner ligamentin iki yaprağı arasında yer alır. Sağda, koroner ligamentin iki yaprağı lateralde birleşerek sağ triangüler ligamenti oluştururken solda ise iki yaprağı birbirine yakın bir şekilde seyir gösterir ve sol triangüler ligamenti oluşturur (24).

Ligamentum venosum, fissura ligamenti venosi'de bulunan ve duktus venosus'un oblitere olmasıyla oluşan yapıdır (25).

1) Karaciğerin Segmental Anatomisi

Karaciğerin fonksiyonel anatomisine ilişkin mevcut görüş 1957 yılında Couinaud'un karaciğeri sekiz fonksiyonel segmente ayırmasına dayanmaktadır (Şekil-1). Karaciğer sağ, orta ve sol hepatik venler tarafından longitudinal olarak dört bölüme ayrılır. Bu bölümlerin her birisi sağ ve sol ana portal venlerin oluşturduğu transvers düzlemlerle ikiye ayrılır. Orta hepatik ven, sağ lobu, sol lob medial segmentten ayırır. Sağ hepatik ven, sağ lobu anterior ve posterior segmentlere ayırırken sol hepatik ven de, sol lobu medial ve lateral segmentlere ayırır (26).



Şekil-1: Couinaud'un fonksiyonel segment anatomisi (26).

Segmentler, segment I'den başlayıp segment VIII'de bitecek şekilde saat yönünde numaralandırılmıştır (24). Karaciğer sağ lob anterior (segment VIII, V) ve posterior (segment VII, VI) segmentlere, sol lob ise medial (segment IVa, IVb) ve lateral (segment II, III) segmentlere ayrılır (26).

Segment I anatomik olarak kaudat loba tekabül eder ve sol yarısı doğrudan segment II'ye bitişiktir. Medial yarısı vena kava inferiorun retrohepatik segmentini bir miktar sarar ve segment IV'ün posteriorunda yer alır. Segment I damarlarını portal venin ve hepatic arterlerin hem sol hem de sağ dallarından alır. Kaudat lobun venöz drenajı ise direkt vena kava inferiora olur.

Segment II (sol lateral segment superior), genellikle sol hepatic vene drene olur. Nadiren ayrı bir ven ile direkt vena kava inferiora drene olur (24).

Segment III (sol lateral segment inferior), drenajı sol hepatik vene olur. Falsiform ligamentin veni, segment III için alternatif bir drenaj yolu sağlayabilir. Çok nadiren, venöz drenajı orta hepatik venedir (24).

Segment IV (sol medial segment), segment I'in hemen önünde yer alır. Segment IV'ün ana venöz drenajı orta hepatik venedir, ancak falsiform ligamanın veniyle sol hepatik vene de drene olabilir. Segment IV, superiorda IVa , inferiorda IVb şeklinde ikiye ayrılır (24).

Segment V (sağ anterior segment inferior), venöz drenajı genellikle sağ ve orta hepatik venleredir, ancak bazen inferior sağ hepatik ven yoluyla direkt vena kava inferiora olabilir (24).

Segment VI (sağ posterior segment inferior), venöz drenajı normalde sağ hepatik venedir, ancak segment V'de olduğu gibi, inferior sağ hepatik ven yoluyla direkt vena kava inferiora olabilir (24).

Segment VII (sağ posterior segment süperior), sağ hepatik venin arkasında yer alır. Venöz drenaj sağ hepatik venedir ancak bu segment bazen direkt vena kava inferiora drene olabilir (24).

Segment VIII (sağ anterior segment süperior), venöz drenajı sağ ve orta hepatik venleredir (24).

2) Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Transplantasyon cerrahisi ve karaciğer rezeksiyonu gibi prevelansı artan hepatobiliyer cerrahilerin karmaşıklığı sebebiyle hepatik vasküler anatominin preoperatif dönemde ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (27, 28). Transplantasyon cerrahisinde, alıcı ve vericinin arteriyel ve biliyer varyasyonlarının belirlenmesi prosedürün ön şartıdır. Özellikle arteriyel varyasyonlar olduğunda, doğru cerrahi planlama ve hepatik arteriyel açıklığın yakından izlenmesi gerekir. Varyasyonel hepatik arter anatomisi sadece cerrahi tekniği belirlemekle kalmaz, aynı zamanda hepatik arter komplikasyonlarını ve sonraki biliyer striktür ve hepatik abse riskini de tahmin edebilir. Beklenmeyen

anatomik varyasyonlar ek anastomozları gerektirebilir ve postoperatif greft disfonksiyonu riskini artırabilir (29).

Konvansiyonel kateter anjiyografi, özellikle hepatik arteriyel anatominin değerlendirilmesinde altın standarttır, ancak invazivdir. BT anjiyografi (BTA) ise en iyi alternatif noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), BTA'nın yapılamadığı durumlarda faydalı olabilir, ancak çözünürlük hem BTA'dan hem de kateter anjiyografiden daha düşüktür (30).

Karaciğer zengin bir kan akımına sahiptir ve kalp debisinin yaklaşık %20-25'ini (1-2 L/dk) alır. Karaciğerin beslenmesi hepatik arter (%20-30) ve portal ven (%70-80) yoluyla sağlanır. Hepatik arter (HA) oksijen açısından zengin kanı, portal ven (PV) ise besin açısından zengin kanı karaciğere getirir. Hem arteriyel hem de portal venöz sistemlerden gelen kan sinüzoidlerde karışır. Sinüzoidlerdeki kan, santral venlerden hepatik venlere (HV) oradan da VKİ'ye dökülür (31).

a. Hepatik Arteriyel Anatomi ve Varyasyonları

Abdominal aortadan köken alan çölyak trunkus; splenik arter, sol gastrik arter ve ortak hepatik arter (OHA) dallarını verir. Karaciğerin konvansiyonel arteriyel beslemesi proper hepatik arter (PHA) ve gastroduodenal artere (GDA) ayrılan ortak hepatik arter (OHA) ile sağlanır. PHA, sol hepatik arteri (LHA) verir ve sağ hepatik arter (RHA) olarak devam eder. RHA, sırasıyla sağ hepatik lobun ön ve arka kısımlarını besleyen ön ve arka dallara ayrılır. LHA, segment II, III ve IV' ü besleyen dallara ayrılır. Hem RHA hem de LHA'dan gelen dallar kaudat lobu besler (32). Segment IV'ü besleyen artere orta hepatik arter (MHA) de denir (33). Segment IV'ün beslenmesi, cerrahi prosedürlerdeki konumu nedeniyle, özellikle canlı donör karaciğer transplantasyonu için önemlidir ve sağ lob çıkarıldığında kalan donör karaciğeri için kritik öneme sahiptir. Segment IV'ün arteriyel beslemesi değişkendir ve LHA'dan, RHA'dan veya direkt PHA'dan tek veya multipl dallar alabilir (28, 32).

Michels 1966 yılında hepatic arteriyel anatomideki on temel varyasyonu tanımlamıştır (Tablo-1) (34). Tip 1 veya konvansiyonel hepatic arteriyel anatomi, popülasyonun sadece %55-76'sında görülür. Bu nedenle, popülasyonun yaklaşık yarısında hepatic arteriyel varyasyon bulunabilir (34).

En sık görülen varyasyonlar superior mezenterik arter (SMA) kökenli replase sağ hepatic arter (rRHA) ve sol gastrik arterden (LGA) kökenli replase sol hepatic arter (rLHA)' dir (34, 35). Replase arter hepatic lobun tek arteriyel kaynağı iken aksesuar arter bir lobun ek bir arteriyel kaynağıdır. Replase arterler genellikle aksesuar arterlerden daha büyüktür ve genellikle daha uzun seyirlidir.

Tablo-1: Hepatic arter varyasyonlarının Michels sınıflaması (34).

| Tip | % | Tanım |
|------|---------|--|
| I | 55-76 | Ortak hepatic arterden köken alan proper hepatic arter, sağ ve sol hepatic arter dallarına ayrılır (Klasik anatomi) |
| II | 3,8-10 | Sol gastrik arter kökenli replase sol hepatic arter (rLHA) |
| III | 8,7-11 | Superior mezenterik arter kökenli replase sağ hepatic arter (rRHA) |
| IV | 1-2,3 | Replase sağ ve sol hepatic arter (Tip 2 + Tip 3) |
| V | 8-10,7 | Sol gastrik arter kökenli aksesuar sol hepatic arter (aLHA) |
| VI | 1,5-7 | Superior mezenterik arter kökenli aksesuar sağ hepatic arter (aRHA) |
| VII | 1 | Superior mezenterik arter kökenli aksesuar sağ hepatic arter ve sol gastrik arter kökenli aksesuar sol hepatic arter (Tip 5 + Tip 6) |
| VIII | 2-4 | Replase sol hepatic arter + aksesuar sağ hepatic arter birlikteliği veya aksesuar sol hepatic arter + replase sağ hepatic arter birlikteliği |
| IX | 1,5-4,5 | Superior mezenterik arter kökenli ortak hepatic arter |
| X | 0,5 | Sol gastrik arter kökenli ortak hepatic arter |
| XI | | Diğer varyasyonlar |

Varyasyonel arterlerin, fissürlerden geçen tahmin edilebilir seyirleri mevcuttur. rLHA ve aksesuar sol hepatic arter (aLHA), posteriorda kaudat lob ile sol lob arasında Arantius oluşu olarak da bilinen ligamentum venosum fissüründen geçer ve sol lobu besler. SMA'dan köken alan rRHA)/aRHA portal venin posteriorundan geçer ve ardından hiluma girerek sağ lob segmentlerini

besler. Ana portal venin posteriorunda veya ligamentum venozum fissüründe bir arterin izlenmesi, varyasyonel hepatik arter anatomisini düşündürmektedir (30).

Hepatik arter varyasyonlarının varlığı her zaman karaciğer transplantasyonunun karmaşıklığını artırır. Anatomik varyasyonlar ayrıca komşu segmentlerde iskemik hasardan kaçınmak için tümörlerin hepatik rezeksiyon prosedürlerini de etkilemektedir (36)

Nadiren, karaciğere komşu yapıları besleyen arterler, karaciğerin bir bölümünü besleyebilir veya hepatik arter ve dallarından beslenme sağlayabilir. Bu varyasyonlar, kemoembolizasyon veya radyoembolizasyon tedavileri için önemlidir. Örneğin, genellikle LHA veya MHA'dan çıkan falsiform arter, superior veya inferior epigastrik arterler ve dalları ile anastomoz yapabilir. LHA'dan sol gastrik arter dalları çıkabilir. Bu dala giren kemo veya radyoembolizasyon materyali, tedarik edilen bölgede iskemi veya ülserasyona neden olabilir. İnterkostal arterler ve inferior frenik arter, kapsüle uzanan hepatik tümörleri besleyebilir. Bu arterlerden gelen dalların embolizasyonu, tedaviye tam yanıt sağlamak için önemlidir (30).

b. Portal Venöz Anatomi ve Varyasyonları

Ana portal ven (MPV), superior mezenterik ven (SMV) ile splenik venin (SpV) pancreas boynu posteriorunda birleşmesiyle oluşur. İnférieur mezenterik ven ise yaklaşık %20 oranında splenomezenterik konfluense açılarak portal vene katılabilir (37). MPV daha sonra daha geniş olan sağ portal vene (RPV) ve daha küçük olan sol portal vene (LPV) ayrılır. RPV'nin sağ loba giren hilusta kısa bir seyri vardır ve sağ anterior portal vene (RAPV) ve sağ posterior portal vene (RPPV) ayrılır. RAPV, segment V ve VIII'e RPPV ise segment VI ve VII'ye semental dallar verir. LPV'nin hilusta daha uzun seyri vardır, sola doğru lateral yönde segment II ve III'e dallar verir ve daha sonra segment IV'ü beslemek için anteriora döner. Segment I (kaudat lobu) ise hem RPV hem de LPV'den dallar alır. Portal venin bu klasik anatomisi, popülasyonun %65'inde mevcuttur (38).

Portal venin dallanma paternlerindeki varyasyonlar siktir ve karaciğer rezeksiyonu, karaciğer transplantasyonu ve girişimsel prosedürlerin planlanması açısından tanınması önemlidir. Konvansiyonel portal ven dallanma paterni (tip1), popülasyonun sadece %65-80'inde izlenirken, geri kalan tüm farklılıklar varyasyon olarak kabul edilir. En yaygın görülen beş portal ven varyasyonu Covey ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Tablo-2) (38).

Tablo-2: Ana Portal Ven Varyasyonları (38).

| Tip | % | Tanım |
|-----|-------|---|
| I | 65-80 | Klasik anatomi. MPV, RPV ve LPV'ye ayrılır. RPV ise RAPV ve RPPV'ye ayrılır. |
| II | 7-11 | Trifurkasyon. LPV, RAPV ve RPPV'nin MPV'den aynı seviyeden ayrılır. |
| III | 5-13 | Z tipi. MPV'den RPPV tek olarak, LPV ve RAPV ise birlikte ortak trunkus olarak ayrılır. |
| IV | 0,1-6 | Segment VII'ye RPV'den ayrı bir dal ayrılır. |
| V | 0,1-6 | Segment VI'ya RPV'den ayrı bir dal ayrılır. |

MPV: Ana portal ven, RPV: Sağ portal ven, LPV: Sol portal ven, RAPV: Sağ anterior portal ven, RPPV: Sağ posterior portal ven.

Karaciğer transplantasyonu için en önemli dallanma paternleri tip II ve III'tür. Çünkü bu varyasyonlarda sağ lob rezeksiyonu RAPV'nin transeksiyonuna yol açabilir. Portal ven dallanmasındaki varyasyonlar ayrıca karmaşık bir portal ven embolizasyon prosedürüne yol açabilir. Portal ven trifurkasyonu, zor ve anstabil kateterizasyona neden olabilir ve embolik materyallerin migrasyonu için yüksek risk taşır, dolayısıyla hedef dışı embolizasyona neden olur. Portal ven varyasyonlarının preoperative dönemde bilinmesi, transjugular intrahepatik portosistemik şant (TIPS) prosedürü için de yararlıdır (30).

Portal venin en sık görülen konjenital anomalisi majör dalların agenezisidir ve gelişme geriliğine veya embriyonik dönemde tromboza bağlı olduğu düşünülmektedir (39). Agenezi, edinsel atrofiden ayırt edilmelidir. İlişkili bir segmental/lobar duktusunun ve drene eden hepatic venin olmaması yardımcı

özelliklerdir. Diğer konjenital anomaliler arasında prepankreatik portal ven, çift portal ven ve ana portal venin konjenital agenezisi yer alır (40).

c. Hepatik Venöz Anatomi ve Varyasyonları

Karaciğerin venöz drenajı inferior vena kavaya açılan üç major hepatik ven ile sağlanır. Sağ hepatik ven (RHV) segment V, VI ve VII'yi, orta hepatik ven (MHV) segment IV, V ve VIII'i ve sol hepatik ven (LHV) segment II ve III'ü drene eder. Kaudat lob, küçük kaudat venler yoluyla direkt VKİ'ye drene olur. RHV bu venlerin en geniş olanıdır ve ayrı olarak VKİ'ye açılır. Olguların %65-85'inde LHV ve MHV birleşir ve ortak trunkus yoluyla VKİ'ye açılır (41).

Hepatik venöz varyasyonlar popülasyonun %16-33'ünde görülür (42). VKİ'ye ayrı ayrı drene olan aksesuar hepatik venler en yaygın hepatik ven varyasyonlarıdır. Inferior sağ hepatik ven en sık görülen aksesuar hepatik vendir ve vakaların %18-47'sinde görülür (41).

Hepatik ven varyasyonlarının, boyutları (> 3 mm), konumu ve drenaj alanı hakkındaki bilgiler endovasküler veya cerrahi prosedürler ve transplantasyon açısından hayati önem taşımaktadır. RHV, MHV ve LHV'nin çeşitli varyasyonları Barbaro ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (43).

Dört tip RHV tanımlanmıştır (44). Tip III RHV baskın varyasyondur ve segment VIII de dahil olmak üzere karaciğerin tüm sağ lobunu drene eder. Bu nedenle cerrahi önem taşır. Tip I ve tip II RHV segment V, VI ve VII'yi drene eder. Tip IV RHV her zaman bir veya daha fazla önemli aksesuar RHV ile ilişkilidir (45).

Aksesuar RHV'lerini değerlendirmek önemlidir. Aksesuar inferior hepatik venler kadınlarda erkeklere göre daha sıktır ve popülasyonun yaklaşık %52,5'inde bulunur. Aksesuar inferior RHV (IRHV) sıklıkla segment VI'yı direkt VKİ'ye drene eder. Çapı 3 mm üzerinde olan bir aksesuar ven, karaciğer parankiminin önemli bir bölümünü drene etmesi muhtemel olduğundan

önemli kabul edilir. Birden fazla önemli aksesuar RHV mevcut olduğunda kompleks anastomoz gereklidir (46).

LHV, segment II ve III'ü drene eden venler tarafından oluşturulur ve daha sonra segment IV'ten de dallar alır. LHV'nin üç farklı varyasyonu tanımlanmıştır. En yaygın olanı (%73), segment IV'ün posterior kesiminden önemli dallar alan umbilikal fissürdeki ana LHV'dir. İkinci en yaygın varyasyon, ayrı büyük dalları VKİ düzeyinde birleşen ve bunların her birinin segment IV'ten dallar alan tiptir. Üçüncü tip, segment IV'ten herhangi bir önemli dal almadan direkt VKİ'ye drene olan tek bir büyük LHV'dir (47).

MHV drenaj bölgesi rezeksiyonları, sağ anterior lob (segment V ve VIII) ve umbilikal segment (segment IV) ile ilişkilidir. Radtke ve arkadaşları, MHV drenajınının üç varyasyonunu tanımlamıştır (48). Varyasyon A'da, IVB, V ve VIII segmentlerini drene eden nispeten eşit büyüklükteki dallar, MHV ana trunkusunu oluşturur. Varyasyon B'de segment IVA ve VIII'i drene eden büyük dallar trunkusun distalinde birleşir ve segment IVB ve V'te ise rudimenter drenaj izlenir. Varyasyon C ise segment V ve VI'nin drenajını sağlayan önemli dalların ve segment IVB'den gelen küçük bir dalın birleşimiyle oluşur. A ve C tipi MHV varyasyonları, sağ karaciğer greftlerinde segmental konjesyon için yüksek risk taşır (30).

3) Biliyer Anatomi

Normal biliyer anatomi, popülasyonun yaklaşık %58'inde görülmekte olup biliyer varyasyonlara sık rastlanılmaktadır. Sağ posterior hepatik duktus segment VI ve VII'nin ve sağ anterior hepatik duktus ise segment V ve VIII'in drenajını sağlar. Horizontal bir seyir gösteren sağ posterior duktus, genellikle daha vertikal seyir gösteren sağ anterior duktus ile birleşerek sağ hepatik duktusu oluşturur. Segment II, III ve IV'ten gelen segmental dallar ise birleşerek sol hepatik duktusu oluşturur. Sağ ve sol hepatik duktusların füzyonu ortak hepatik duktusu oluşturur. Kaudat lob genellikle sol hepatik duktus orijinine ya

da sağ hepatik duktusa drene olur. Sistik kanal genellikle ortak hepatik duktusun lateral kenarına açılır (49).

Safra kaçağı ve safra kanalı darlığı gibi biliyer komplikasyonlar vericilerin %7-10'unda izlenir ve canlı donör karaciğer transplantasyonunda morbiditenin en sık nedenidir. Postoperatif safra kaçağı farklı yerlerde olabilir, ancak esas olarak hiler plakadaki kaudat dallarda meydana gelir. Hepatik duktusun onarım yerinde ve nadiren karaciğerin parankimal transeksiyon yüzeyi boyunca da safra kaçağı meydana gelebilir (50).

Choi ve arkadaşları intrahepatik safra yolları varyasyonlarını 6 gruba ayırmıştır (Tablo-3) (50). Bunların içerisinde biliyer trifurkasyon ve sol hepatik duktusa açılan sağ posterior hepatik duktus en sık karşılaşılan varyasyonlardır (50).

Biliyer anatomik varyasyonların bilgisayarlı tomografi kolanjiyografi veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile ayrıntılı preoperatif değerlendirilmesinin komplikasyonları önlemede yararlı olduğu, cerrahların donörde hepatektomi ve alıcıda biliyer rekonstrüksiyonu güvenli bir şekilde gerçekleştirmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (51). Karaciğerin preoperatif değerlendirilmesinde, T2 ağırlıklı MR kolanjiyopankreatografi, intrahepatik biliyer duktusların ve biliyer varyantların tanımlanmasında yetersiz kalabilir (36).

Mangafodipir trisodyum (Mn-DPDP) ve Gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA) safrayla atılan hepatospesifik MR kontrast maddeleridir. Mn-DPDP ile kontrastlı 3D MR kolanjiyopankreatografinin intrahepatik safra kanallarının varyantlarını tanımlamada hem duyarlı hem de spesifik olduğu gösterilmiştir (52).

Tablo-3: İntrahepatik Biliyer Sistem Varyasyonları (50).

| Tip | % | Tanım |
|-----|-----|--|
| 1 | 63 | Klasik anatomi |
| 2 | 10 | Biliyer trifurkasyon |
| 3A | 11 | Sol hepatik duktusa drene olan sağ posterior hepatik duktus |
| 3B | 6 | Ortak hepatik duktusa drene olan sağ posterior hepatik duktus |
| 3C | 2 | Sistik kanala drene olan sağ posterior hepatik duktus |
| 4 | 0,3 | Sistik kanala drene olan sağ hepatik duktus |
| 5A | 3 | Ortak hepatik duktusa drene olan aksesuar duktus |
| 5B | 3 | Sağ hepatik duktusa drene olan aksesuar duktus |
| 6 | 1 | Sağ hepatik duktusa veya ortak hepatik duktusa ayrı ayrı drene olan sol hepatik duktus |
| 7 | 1 | Sınıflandırılmamış |

Sık görülen safra kanalı varyasyonlarından biri olan Tip 3A, donörde safra yolu yaralanmasına yol açabilir. Safra yollarının transplantasyon cerrahisini komplike hale getirebilecek, diğer yaygın anatomik varyasyon ise biliyer trifurkasyonudur. Bazı merkezlerde biliyer trifurkasyon postoperatif komplikasyon oranındaki artış nedeniyle greft alınmasını engelleyebilmektedir (51).

Bununla birlikte multidedektör bilgisayarlı tomografi kolanjiyografi veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile biliyer anatomik varyasyonların preoperatif belirlenmesi, cerrahi prosedürün planlanmasına ve biliyer trakt yaralanmalarını önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (51).

4) Karaciğerin Lenfatik Drenajı

Karaciğerden gelen lenfatik sıvı proteinden zengindir ve çoğunlukla hepatik sinüzoidlerin bir ürünüdür (53). Derin ve yüzeysel yollarla diyaframın üstündeki ve altındaki lenf düğümlerine açılır. Hepatik venöz drenajın tıkanması torasik duktusta lenf akışını artırır (24).

Yüzeysel lenfatikler, karaciğerde subserozal areolar dokuda ilerler ve dört yöne doğru drenaj izlenir. Kaudat lob da dahil olmak üzere arka yüzün lenfatiklerinin çoğu, inferior vena kava boyunca izlenen lenf nodlarına drene olur; sol lobun arka yüzünden bazı lenfatikler özofagiya hiatus ve kardia etrafındaki lenf düğümlerine açılır. Koroner ve sağ trianguler ligamentlerdeki lenfatikler doğrudan torasik duktusa açılabilir. Inferior, anterior ve superior yüzlerin çoğundan gelen lenfatikler, porta hepatisdeki hepatik lenf nodlarına drene olur. Sağ superior yüzden birkaç lenfatik ise sağ diyaframatik krus boyunca inferior frenik artere eşlik ederek çölyak lenf nodlarına drene olur (24).

Karaciğerin derin lenfatik drenajında ise portal triad içindeki ve interlobüler venlerin etrafındaki lenfatikler birleşerek daha büyük damarları oluşturur. Çoğu porta hepatisdeki hepatik lenf nodlarına drene olurken, bazıları diyaframatik foramen vena kavadan geçip inferior mediastinal lenf nodlarına drene olur (24).

5. Karaciğerin İnnervasyonu

Karaciğer parankimi, sempatik (çölyak pleksus) ve parasempatik (vagus siniri) sinir liflerini içeren hepatik pleksus tarafından innerve edilir. Bu lifler karaciğere porta hepatis'ten girer ve hepatik arter ve portal venin dallarının seyrini takip eder. Karaciğerin glisson kapsülü, alt interkostal sinirlerin dalları tarafından innerve edilir. Kapsülün distansiyonu keskin, iyi lokalize bir ağrıya neden olur (24).

Hepatik pleksus, anterior ve posterior vagustan preganglionik parasempatik lifler ile çölyak ve superior mezenterik pleksuslardan postganglionik sempatik lifler alır. Sinir lifleri, portal triadın dallarına eşlik ederek hepatositlere kadar nüfuz eder. Pleksustan gelen çok sayıda ince dal ekstrahepatik safra kanallarına ve safra kesesine uzanır. Vagal lifler safra kanalının sfinkterini inhibe eder. Hepatik pleksus ayrıca pilor, proksimal duodenum, pankreas ve mideye de dallar verir (24).

Hepatosellüler Karsinom

1. Epidemiyoloji

Karaciğerde en fazla görülen primer malignite hepatosellüler karsinom (HSK) olup insidansı dünya genelinde hızla artış göstermektedir (1). HSK, dünya genelinde en sık görülen 7. kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ise en sık 2. nedenidir (2).

HSK en sık görülen kanserler arasında olmasa da yüksek mortalitesi ve kısa sağkalımı sebebiyle dünyada ciddi bir sağlık problemine neden olmaktadır. HSK'nın 5 yıllık sağkalımı sadece %6,9'dur. Hastaların yalnızca küçük bir kısmı erken evrede tanı alır ve HSK'da ortalama sağkalım 11 ay kadar kısadır (54). Her yıl, dünya genelinde tahmini olarak 782.000 kişiye HSK tanısı konmaktadır ve her yıl 600.000 kişi HSK nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Asya ve Afrika'da Batı ülkelerinden daha fazla HSK vakası görülür (2). Asya'nın yüksek HSK insidansı ve yoğun nüfusu, Asya'yı dünyanın en büyük HSK havuzu yapmaktadır. Doğu Asya'daki bazı ülkelerde HSK insidansı çok yüksektir. Örneğin Moğolistan'da HSK insidansı 99/100.000, Kore'de 49/100.000 olarak bildirilmiştir. Çin'de ise HSK insidansı 35/100.000 olup yılda 395.000 vaka görülmektedir. Böylece Çin dünyanın HSK yükünün yarısına sahip ülke konumundadır. HSK insidansının yüksek olduğu bir başka bölge Sahra Altı Afrika'dır. Özellikle Afrika'nın batı bölgesinde, örneğin Kamerun ve Mozambik'te HSK insidansı 20/100.000'ün üzerinde bildirilmiştir. İtalya, İspanya ve Yunanistan gibi Akdeniz ülkeleri 10-20/100.000 ara insidans oranlarına sahipken, Kuzey ve Güney Amerika 5/100.000'in altında nispeten düşük insidansa sahiptir (55).

2018 yılında HSK ile ilişkili ölüm oranı 8.5/100.000 olarak bildirilmiştir (2). HSK erkeklerde kadınlardan daha sık izlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde HSK insidansı erkeklerde kadınlara göre 2 ile 4 kat daha yüksektir. Bu durum hormonal sebeplerle ya da HSK risk faktörlerine erkeklerin daha fazla maruz kalmasıyla açıklanabilir (1).

Türkiye'deki kanser kayıtları HSK'yi ayrı olarak listelememektedir. Bu nedenle, Türkiye'de HSK insidansına ilişkin güvenilir rakamlar mevcut değildir. Ancak coğrafi yakınlık ve hepatit B taşıyıcılık oranları dikkate alındığında, Türkiye'nin yaşa göre düzeltilmiş insidans oranlarını dikkate alındığında HSK için orta sıklıkta görülen ülkeler grubunda yer alması muhtemeldir. Türkiye'de de HSK sıklıkla daha ileri yaşlarda ve sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Kronik HBV, HCV ve HDV enfeksiyonu HSK gelişimindeki en önemli etyolojik faktördür. Uzunlumoğlu ve arkadaşları tarafından yayınlanan toplam 207 hastayı içeren araştırmada, Türkiye'de HSK etiyolojisinde en sık HBV enfeksiyonuna bağlı sirozun (%56), ikinci sırada HCV enfeksiyonuna bağlı sirozun (%23,2), üçüncü sırada ise alkolik karaciğer hastalığının olduğu belirtilmektedir (56).

2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

HSK etiyolojisinde rol alan başlıca risk faktörleri arasında kronik viral hepatitler (HBV ve HCV gibi), alkol, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, aflatoksin, diyabet ve obezite gibi metabolik durumlar, hemokromatozis, α 1-antitripsin eksikliği, glikojen depo hastalıkları, porfiria, tirozinemi ve Wilson hastalığı gibi birçok kalıtsal metabolik karaciğer hastalıkları ve otoimmün karaciğer hastalıkları sayılabilir (57).

a. Kronik viral enfeksiyon

HBV veya HCV'nin kronik enfeksiyonları, HSK gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. HBV ve HCV hem fibrozis hem de siroz gelişimine neden olur ve bu virüsler direkt hepatokarsinogeniktir (58).

Hepatit B Virüsü

Dünya çapında 240 milyondan fazla insanda kronik Hepatit B Virüsü (HBV) ile enfektidir. Kronik HBV, HSK için baskın küresel risk faktörüdür ve vakaların >%50'sinden sorumludur. Doğu Asya ve Sahra altı Afrika gibi yüksek HSK insidansı olan bölgelerde, hemen hemen tüm vakaları oluşturur (Japonya hariç). HBV tipik olarak doğumda ya da erken çocuklukta ortaya çıkar, bu da bu

bölgelerde ortalama tanı yaşının daha erken olmasını açıklar (59). Tayvan'da yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği olan kişilerde, HBsAg negatif olanlara göre HSK gelişme riskinin 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca buna ek olarak HBeAg pozitifliğine sahip kişilerde bu risk 60 kat artmıştır (60). Kronik HBV, tek başına hepatokarsinojenik olduğundan, sirotik olmayan HSK'nın da önemli bir nedenidir (58). HBV ile ilişkili sirozda, tahmini 5 yıllık kümülatif HSK riski, HBV için endemik bölgelerde %15 iken, batı bölgelerinde %10'dur (61).

Kronik HBV'de HSK riski kişisel, çevresel ve viral faktörlere bağlıdır. Kişisel faktörler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, etnik köken, aile öyküsü ve siroz varlığı ile alkol ve tütün kullanımı, aflatoksin maruziyeti ve metabolik hastalıkları içeren çevresel veya yaşam tarzı faktörleri yer alır. Serolojik durum, HBV viral yükü, HBV genotipi, HBV varyantları ve HCV, hepatit D virüsü (HDV) ve HIV ile koenfeksiyon gibi viral faktörlerin tümü, kronik HBV'de HSK gelişme riskini etkileyebilir. Ayrıca HSK gelişme riski cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımı ve siroz varlığından bağımsız olarak yüksek serum HBV DNA seviyeleri ile artış göstermektedir (62).

HDV/HBV ko-enfeksiyonu, sıklıkla HSK'ya yol açan daha agresif bir hastalık seyri ile ilişkilidir (63). Ancak, HDV ve HBV ile koenfeksiyonda HSK riskindeki gerçek artışı değerlendiren çok az veri vardır. HBV monoenfeksiyonu olan 9160 hasta ve HDV/HBV koenfeksiyonu olan 327 hastadan oluşan bir çalışmada, koenfeksiyonda HSK riski tek başına HBV enfeksiyonuna kıyasla altı kat artmıştır (64). Bu artan riski doğrulamak için diğer popülasyonlarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hepatit C Virüsü

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya genelinde yaklaşık 150 milyon insan kronik Hepatit C Virüsü (HCV) ile enfektedir. Kronik HCV enfeksiyonu, tüm HSK olgularının %25'ini oluşturur ve batı ülkelerinde ve Japonya'da önemli bir risk faktörüdür (59). Tayvan'da yapılan bir kohortta HCV-antikoru pozitif olan hastaların, HCV-antikoru negatif olanlara göre HSK gelişme riski 20 kat artış göstermiştir (65). HCV enfeksiyonunda en yüksek HSK gelişme riski siroz

zemininde izlenir. Yapılan bir çalışmada kronik HCV ve HSK ile başvuran hastaların %93'ünde siroz mevcuttu (66). Kronik HBV'de olduğu gibi, kronik HCV'de de HSK riski kişiye ait faktörler (yaş, cinsiyet ve siroz varlığı), çevresel veya yaşam tarzına (alkol ve tütün kullanımı, metabolik hastalıklar, HBV veya HIV ile koenfeksiyon) ve viral (viremi ve HCV genotipi) faktörlere bağlıdır (57).

HCV viremisinin varlığı, HSK gelişimi için bir risk faktörüdür, ancak artan viral yük ile riskin artmadığı görülmektedir. Japonya'da yaklaşık 20.000 hasta ile yapılan kohort çalışmasında, HCV viral yükü ile HSK riski arasında bir ilişki belirlenmemiştir, ancak HCV viremisi olanlarda HCV viremisi olmayanlara kıyasla yaklaşık 36 kat daha yüksek risk saptanmıştır (67). Başka bir metaanalizde ise genotip 1b'nin diğer tüm genotiplerle karşılaştırıldığında HSK gelişme riskini neredeyse iki katına çıkardığı sonucuna varılmıştır (68).

b. Human Immunodeficiency Virus

Human Immunodeficiency Virus (HIV) hastalarının %33'e kadarı HCV ile koenfekte iken HBV'nin endemik olduğu ülkelerde %15'i HBV ile koenfektedir. HIV koenfekte hastalarda HSK ve son evre karaciğer hastalığı oranları gittikçe artmaktadır. Kronik viral hepatit ile HIV koenfeksiyonunda HIV ile ilişkili metabolik sendrom nedeniyle hızlandırılmış hepatokarsinogenezis görülür (69).

c. Alkol

Kronik alkol tüketimi karaciğer hasarına, siroza ve HSK'ya neden olabilir. 10 yıl boyunca günde >80 g alkol tüketmek HSK riskini beş kat artırır (70). Kompense alkolik sirozda yıllık HSK insidansı yaklaşık %2-2,5'tir (71). Ayrıca alkol, HSK gelişme riskini arttıran diğer nedenlerle sinerjik etki oluşturur. Bunlar arasında HCV veya HBV gibi kronik viral enfeksiyonlar, sigara kullanımı, obezite ve diabetes mellitus gibi metabolik risk faktörleri yer alır. Alkolün viral hepatitte HSK gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin bir vaka-kontrol çalışmasında, hem HBV hem de HCV için günlük >60 gram alkol tüketiminden sonra HSK gelişme riskinde lineer bir artış izlenmiştir (72).

d. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı/Non-alkolik Steatohepatit

2013 yılında yapılan bir metaanalizde, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) / non-alkolik steatohepatit (NASH) ile HSK gelişimi arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (73). Risk büyük ölçüde sirozu olanlarla sınırlı gibi görünse de, sirotik olmayan NASH hastalarında da vakalar bildirilmiştir (74). NASH sirozunda HSK'ye ilerleme oranı düşük olup, yılda yaklaşık %2,6'dır (75). Ancak, NASH'in batı toplumlarında her üç kişiden birini etkileyebileceği düşünöldüğünde, bu hastalığın genel HSK yüküne katkısının önemli hale gelmesi muhtemeldir (76). ABD'de, NASH şu anda karaciğer nakli alıcılarında HSK'nın ikinci en önemli nedenidir ve karaciğer nakli için en hızlı büyüyen endikasyondur. Aslında, 2002'den 2012'ye kadar, NASH ile ilişkili HSK'da yapılan karaciğer nakillerinde neredeyse dört kat artış olmuştur. Aynı dönemde, HCV ile ilişkili HSK'da yapılan karaciğer nakilleri sadece iki kat artmıştır (77).

e. Tip 2 Diyabet, Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite, artan insölin direnci, yağlı karaciğer ve diabetes mellitus gibi metabolik risk faktörlerinin HSK'ya neden olduğu mekanizmalar karmaşıktır ve birbirleriyle ilişkilidir. Daha da önemlisi, genellikle aynı anda meydana geldikleri için, HSK gelişimi üzerindeki etkilerini ayrı ayrı incelemek her zaman mümkün değildir. Bu değişiklikler eşlik eden karaciğer hastalığı ile birlikte hareket eder ve sirotik dokunun HSK'ya ilerlemesini hızlandırır (78).

Tip 2 diabetes mellitusun (DM) HSK riski üzerindeki etkisi yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Sirozun bağımsız olarak insölin direncine yol açabileceği göz önünde bulundurulduğunda, aslında gözlemlenen diyabet-HSK ilişkisinin tamamen sirozun bir sonucu olması mümkündür. Bununla birlikte, birçok çalışma, örneğin HSK tanısından önceki hastalarda sadece diyabet bilgilerini dikkate alarak bu olasılığı kontrol etmeye çalışmıştır. ABD'de yapılan bir çalışmada Tip 2 DM'nin HSK gelişme riskini iki ila üç kat arttırdığı ve diyabetin HSK için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (79).

Obezite, T2DM gelişimi için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, Tip 2 diyabetten bağımsız olarak HSK riskini arttırır. Bir prospektif çalışmada vücut kitle indeksi >30 olanlarda T2DM'nin kontrol altında olduğu primer karaciğer kanserinin rölatif riski 1,77 olarak bildirilmiştir (80). Yaşam tarzı değişikliklerinin gelecekteki HSK yükü üzerinde önemli bir etkisi olabileceği öne sürülmüştür (81).

f. Sigara

Sigara insanlarda kesin olarak belirlenmiş bir kanserojendir ve karaciğer kanserinin nedenlerinden biridir (82). Birçok popülasyonda sigara içiminin etkisini HSK'nın diğer risk faktörlerinden (kronik viral hepatit ve ağır alkol alımı gibi) ayırmanın zor olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Avrupa'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, HSK vakalarının neredeyse yarısında (%47.6) sigara öyküsünün bulunduğunu ve bu oranın kronik HBV ve HCV kombinasyonundan bile fazla olduğunu bildirmiştir (83).

g. Aflatoksin

Aflatoksinler, *Aspergillus flavus* veya *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen kanserojen özellikte mantar metabolitleridir. Bu mantarlar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve Çin, Sahra altı Afrika ve güneydoğu Asya gibi yüksek HBV oranlarına sahip ülkelerde mısır, baharatlar ve kuruyemişler gibi çeşitli temel gıda maddelerini kontamine edebilmektedir. Aflatoksinlere kronik maruziyet HSK için bağımsız bir risk faktörüdür ve ayrıca kronik HBV enfeksiyonu ile sinerjik etki oluşturarak HSK riskini 60 kata kadar arttırabilmektedir (84).

h. Cinsiyet

Genel olarak, erkekler kadınlardan daha yüksek HSK insidansına sahiptir. Erkeklerde viral hepatit, alkol kullanımı, sigara içimi ve yüksek demir depoları gibi risk faktörlerinin daha yüksek prevalansı izlenmektedir ancak bu faktörler kontrol edildiğinde bile, önemli farklılıklar devam etmektedir (85). Kronik viral hepatitin doğal seyri de cinsiyete göre farklılık gösterir. İnaktif HBV taşıyıcısı olanlar veya HBeAg negatif olan erkekler, HBV'nin reaktivasyonu için daha yüksek risk altındadır (86). Kronik HCV'de, erkekler şiddetli fibrozise daha

hızlı progrese olur ve interferon tedavisine daha az cevap verir (87). Ayrıca kadınlarda östrojenin HSK'dan koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir (88).

i. Diyet

HSK gelişimi için diyet risk faktörlerine ilişkin verilerin çoğu et tüketimine odaklanmıştır. ABD'de 50-71 yaşları arasındaki yaklaşık 500.000 kişiyle yapılan prospektif bir çalışmada kırmızı et tüketimi yüksek olanlarda, düşük olanlara göre HSK riskinde 1,6 kat artış bildirilmiştir (89).

i. Otoimmün ve Kolestatik Karaciğer Hastalığı

Otoimmün karaciğer hastalığında HSK'ya ilerlemesi nispeten düşüktür. Primer biliyer sirozda (PBS) HSK insidansı, PBS'nin düşük prevalansı nedeniyle tam olarak belirlenememiştir ancak PBS'nin HSK için yüksek risk taşıdığı kabul edilir (90). Otoimmün hepatit ve sirozu olan hastalarda ise HSK gelişme riski yıllık %1,1 ile %1,9 arasında izlenmektedir (91).

j. Herediter hemokromatozis ve Aşırı Demir Birikimi

Herediter hemokromatoz, HSK gelişme riskini yaklaşık olarak 20 kat arttırmaktadır (92). Herediter hemokromatoziste HSK insidansının %8-10 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir ve bu hastalarda HSK vakalarının neredeyse tamamı sirozlu hastalarda görülmektedir. Diğer birçok karaciğer hastalığında olduğu gibi, anormal düzeyde hepatik demir birikiminin hepatokarsinogenik olup olmadığı veya HSK gelişiminin sadece sirozun bir sonucu olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Küçük vaka serilerinde ve bazı hayvan modellerinde, sekonder hemokromatozis olgularında HSK'nın siroz yokluğunda da ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir ve buna bağlı olarak da demirin kendisinin hepatokarsinogenik olduğu düşünülmektedir (93).

k. Diğer Metabolik Karaciğer Hastalığı

α 1-antitripsin eksikliği (SERPINA1), glikojen depo hastalıkları (G6PC, SLC37A4), porfiri (HMBS, UROD), tirozinemi (FAH) ve Wilson hastalığı (ATP7B) gibi birçok kalıtsal metabolik karaciğer hastalığı HSK'ya duyarlılığı artırır (94).

3. Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Tanı anında HSK hastalarının büyük çoğunluğunda siroz semptomları dışında başka semptomlara rastlanmamaktadır. Erken semptom vermemesi ve spesifik bir belirtisinin olmaması nedeniyle de HSK ileri evrede tanı almaktadır. Genellikle ileri evrede görülen semptomlar nonspesifiktir. Bakteriyel peritoniti işaret edebilen karın ağrısı (%40 ile %60 arasında); karında ele gelen kitle (%23), abdominal distansiyon (%45), iştahsızlık (%45), sarılık (%16), asit (%26), kilo kaybı (%29), halsizlik (%60) ve uyuşukluktan komaya kadar hepatik ensefalopati belirtileri ve gastrointestinal kanama (%7) görülebilir (95).

HSK'de laboratuvar bulguları da nonspesifik olup genellikle trombositopeni, anemi ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri mevcuttur (96).

a. Hepatokarsinogenez

Hepatokarsinogenez, hepatositlerin kademeli moleküler ve histolojik değişiklikler sonucunda malign hücrelere dönüşümüne neden olan çok aşamalı bir süreçtir. Siroz veya ileri derecede fibrozis durumunda, çok sayıda fokal nodüller lezyon ortaya çıkar. Sitolojik değişikliklerin sonucunda, bu nodüller HSK'nin gelişmesine yol açacak şekilde ayrılır. Benign rejeneratif nodüllerden (RN) düşük ve yüksek dereceli displastik nodüllere (DN), erken HSK ve son olarak ileri HSK'ya kadar çeşitli oluşumların bir sürekliliği tarif edilmiştir.

Sirotik nodüller olarak da bilinen rejeneratif nodüller fibrozis ile çevrili, düzgün sınırlı, multipl ve genellikle 10 mm'den küçük nodüllerdir (97). Rejeneratif nodüller neoanjiyogenezden yoksundur ve bu nodüllerde hepatosit fonksiyonu korunmuştur (98).

Displastik nodüller ise genellikle 10-15 mm boyutlarında, makroskopik ve mikroskopik olarak karaciğer parankiminden ayırt edilebilen nodüllerdir. Hücresel atipi varlığına göre düşük ve yüksek gradeli displastik nodüller mevcuttur. Düşük gradeli displastik nodülün çiftleşmemiş arterinin izlenmesi, içerisinde demir ve yağ birikiminin fazla olması gibi özellikler rejeneratif nodülden farklarıdır (99).

Düşük gradeli displastik nodüllerin maligniteye dönüşme olasılığı düşüktür. Yüksek gradeli displastik nodüllerde ise hücrel atipi izlenmektedir ancak bu durum HSK tanısı için yeterli değildir. Ancak “nodül içinde nodül” olarak tanımlanan bazı yüksek gradeli nodüllerin içerisinde HSK gelişebilmektedir (100).

Erken HSK in situ karsinom ya da mikroinvaziv karsinom ile eşdeğer kabul edilir. Genellikle 15 mm’den daha küçük olup sınırları belirsizdir. Çoğunda periferik bir kapsül bulunmaz ve makroskopik olarak yüksek gradeli displastik nodülden ayrımı yapılamaz. Erken HSK iyi differansiye lezyonlara karşılık gelir. Erken HSK’da izlenen stromal invazyon, yüksek gradeli displastik nodülden ayrımı için önemli bir özelliktir (101).

İleri HSK damar invazyonu ve metastaz yapabilen malign lezyonlardır. Keskin sınırlı lezyonlardır. Periferik kapsülü ve internal septası bulunur. İleri HSK’lerin %80’i orta differansiye, %20’si ise iyi ve orta differansiye lezyonlardır (102)

Hepatokarsinogenez sırasında birkaç önemli değişiklik meydana gelir. İlk olarak, safra duktusu ve portal vene eşlik etmeyen arterlerin (unpaired arter) sayısındaki artış ve portal traktların sayısındaki azalma gibi mikrovasküler değişiklikler izlenir. Bu durum HSK’nın karakteristik kontrastlanma modelini açıklar. Yani kontrastlı multifazik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karaciğer parankimine göre lezyonda arteriyel fazda belirgin kontrastlanma ve portal venöz ve/veya geç fazlarda kontrasttan yıkanma izlenir. Diğer değişiklikler ise geç dönemde periferik fibröz tümör kapsülünün oluşumu, yağ birikimi, hücrelerin demir içeriğinde değişim ve artan selülarite gibi durumlardır. Sonuçta normal hepatosellüler fonksiyonun ilerleyici bir kaybı gözlenir. Buna bağlı olarak hepatositlerde üretilen organik anyonik transport polipeptitler (OATP) de dahil olmak birçok proteinin sentezinde azalma izlenir. Malign potansiyel arttıkça OATP 8 ekspresyonu azalmaktadır. Bunun sonucunda hepatobiliyer kontrast madde ile yapılan MR görüntüleme hepatospesifik faz imajlarda hipointens görünüm izlenecektir (103). Buradaki

önemli nokta hepatoselüler fonksiyon kaybının, neoanjiyogenezden önce görülmesidir. Bu sebeple de hepatobiliyer kontrast maddelerin, ekstraselüler kontrast maddelere göre HSK'nin erken tanısında daha faydalı olduğu düşünülmektedir (104).

b. Hepatoselüler Karsinomda Makroskopik ve Mikroskopik Görünüm

HSK'nin makroskopik olarak fokal (ekspansil), nodüler (multifokal) ve diffüz (infiltratif) olmak üzere üç formu mevcuttur. Ekspansil HSK genellikle sınırları belirgin, tek ve büyük kitle şeklindedir. Yağ, nekroz ve kalsifikasyon içerebilir. Mozaik patern karakteristik özelliğidir. Nodüler HSK'de iyi sınırlı multipl kitleler izlenir. Karaciğerde birden fazla odakta hepatokarsinogenez sonucu gelişmektedir. İnfiltratif HSK en az görülen formdur ve belirgin kitle etkisi izlenmez. Sınırları siliktir ve karaciğerde segmental dağılım gösterir. HSK mikroskopik olarak da iyi, orta ve kötü differansiye olarak 3 grupta toplanır. İyi differansiye HSK'de tümör hücreleri normal hepatositlere benzer. Bu sebeple biyopsilerde iyi differansiye HSK'yi displastik nodülden ve hepatik adenomdan ayırt etmek güçtür (105).

4) Hepatoselüler Karsinomda Tarama ve Sürveyans

HSK sürveyansı, erken tümör tespiti ve uygun yönetimi ile HSK yükünü azaltmak için uygulanan sekonder korunma stratejisidir. HSK'de yüksek risk özelliklerine sahip HBV taşıyıcısı 40 yaş üzeri Asyalı erkekler, HBV taşıyıcısı 50 yaş üzeri Asyalı kadınlar, HBV taşıyıcısı olup ailesinde HSK öyküsü olanlar ve Afrikalı veya Kuzey Amerikalı siyah ırktan insanlar gibi gruplara sürveyans önerilmektedir (106). Ayrıca HSK'nin risk faktörü olan kronik HCV, kronik HBV ve nonviral sirozlar için düzenli aralıklarla tarama önerilir (107). HSK için düzenli tarama erken teşhis ve küratif tedaviyi sağlayabilir ve prognozu iyileştirebilir. HSK sürveyansının klinik faydasını göstermek için, düzenli tarama kullanılarak erken aşamalarda tespit mümkün olmalıdır ve erken teşhis, küratif tedavilerin uygulanmasını kolaylaştırmalı ve böylece prognozu iyileştirmelidir (108).

Yüksek riskli hastaların HSK sürveyansında ultrasonografi (US) ve alfa fetoprotein (AFP) testi önemli rol oynamaktadır ve yaygın olarak kullanılmaktadır (108). Ancak, sadece US veya US ve tümör belirteç testi kombinasyonu ile yapılan sürveyansla HSK prognozunda olumlu etkilenme olup olmadığı hakkında yeterli kanıt yoktur. Ayrıca obezite, karaciğer parankiminin heterojen olması gibi hasta kaynaklı sebepler, 2 cm'den küçük nodüllerde US'nin yetersiz kalabilmesi ve US'yi yapan kişinin deneyimsiz olması gibi bir çok neden US'nin sirozlu hastalarda karaciğer tümörlerini saptamasında yetersiz kalmasına sebep olabilir (109). Bu nedenle, bu testler BT veya MRG ile kombine edilebilir ya da başka önlemler alınabilir (110).

Alfa fetoprotein, sürveyans için optimal olmayan performansına rağmen HSK için hala en sık kullanılan biyomarkerdir. AFP'nin serum seviyeleri, altta yatan karaciğer hastalığının alevlenmesi ile birlikte dalgalanabilir ve erken evre HSK'de normal aralıkta izlenebilir (110). Bu nedenle AFP, HSK sürveyansında görüntüleme testlerinin bir tamamlayıcısı olarak kullanılmalıdır (111). Ayrıca biyomarkerların kombinasyonu, tek başına AFP'ye göre önemli avantajlar sağlayabilir. US ve AFP kombinasyonunun duyarlılığı, tek başına US kullanımına göre önemli ölçüde daha yüksektir (112).

Sürveyans aralığı tümörün ikiye katlanma zamanı (doubling time), hedef popülasyondaki tümör insidansı ve sürveyans modalitelerinin maliyeti gibi birkaç faktöre bağlıdır (110).

HSK'de 6 aylık bir sürveyans aralığı, bir görüntüleme testinin özelliklerine, karaciğer nodülünün boyutuna ve hastanın daha yüksek risk altında olup olmadığına bağlı olarak en uygun zaman aralığı olarak belirlenmiştir (113). Her 3 ila 6 ayda bir, öncelikle US muayenesi ve AFP testinin kombinasyonu ile dinamik BT veya dinamik MRG kullanılarak yapılan düzenli sürveyans, soliter ve küçük boyutlarda nodüler HSK tespitini artırır.

5. Hepatosellüler Karsinomda Görüntüleme Yöntemleri

a. Ultrasonografi (US)

Sirozlu hastalarda ve hepatit B taşıyıcılarında AFP düzeyleri ve US ile takibinin erken evrede HSK neoplazinin saptanmasında etkili olduğu bulunmuştur. Buna bağlı olarak daha etkili tedavi sağlanmış ve hasta sağkalımı artmış olur (114).

Radyasyon içermeyen non-invaziv bir işlem olması US'nin avantajlarından birisidir. US'de çapı 3 cm'den küçük lezyonlar genellikle hipoekoik olarak görünürken, daha büyük lezyonlar nekroz ve fibrozis nedeniyle daha heterojen bir patern gösterir. Buna mozaik patern denir. Diffüz infiltrate tümörlerin tanınması ise zordur (115).

Noninvaziv bir tanı yöntemi olan kontrastlı ultrasonografi (CEUS), HSK ve sirotik nodülleri vaskülarizasyon paternlerine dayanarak ayırmak için kullanılan yararlı bir görüntüleme yöntemidir (116). Avrupa'da kullanım için onay almış ekografik kontrast maddesi (SonoVue), kılcal damarların içinde akabilen ve sonuç olarak yüksek derecede doğrulukla intratümöral vaskülarizasyonun haritasını oluşturabilen küçük mikrokabarcıklardan oluşur (117). Hepatik nodüler lezyonların değerlendirilmesi arteriyel, portal ve geç faz olmak üzere üç vasküler fazdan oluşur. Kontrastlı ultrasonda HSK'nin tipik görünümü genellikle arteriyel fazda kaotik bir vasküler paternle birlikte belirgin kontrast tutulumudur. Portal venöz ve geç fazlarda, izoekoik görülen iyi differansiye HSK'den farklı olarak HSK genellikle hipoekoik görülür (118).

Subdiyafragmatik yerleşimli veya 10 cm'den daha derindeki lezyonlara erişimin azalması ve bazı hastaların solunumlarını kontrol edememesi gibi bazı limitasyonlara rağmen, bu yöntem tanısal ve prognostik kapasitesini kanıtlamıştır (119). Yapılan bir çalışmada, radyasyon maruziyetinden kaçınma gibi bir avantajıyla birlikte CEUS'un tümör karakterizasyonu açısından BT ile karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur (120).

Power Doppler frekans kaymasından ziyade doppler sinyallerinin genliğini gösterir. Buna bağlı olarak küçük damarların daha iyi görüntülenmesini

sağlar. Power ve renkli doppler ile mikrokabarcık ajanları kullanılarak yapılan bir çalışmada kontrast maddenin uygulanmasından sonra HSK'lerde akış sinyallerinin saptanmasında Power doppler US'nin Renkli Doppler US'ye göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (115). Ayrıca bu çalışmada daha küçük tümörlerin daha az saptanabilir akıma sahip olduğu da görüldü.

Ultrason, arteriyel pulsatil akımı, afferent tümör damarlarını ve HSK'nin farklılaşmasına yardımcı olan sürekli efferent damarları gösterebilir. Adenomatöz hipertrofi, multipl portal venöz kanallar içerir ve sirotik karaciğer parankiminin geri kalanı gibi portal akım üretir. 2,5 cm'den küçük HSK'nin yüzde yetmiş beşinde arteriyel pulsatil bir akım vardır, oysa adenomatöz hipertrofide yoktur. Boyutu <3 cm olan HSK'nin %68'i, adenomatöz hipertrofinin aksine sürekli bir arteriyel akıma sahiptir. Bu nedenle pulsatil ya da sürekli arteriyel akım izlenmesi HSK'nin adenomatöz hipertrofidan farklıdır (121).

HSK'yi hepatic metastazdan ayırt etmek için kullanılan başka bir yöntem ise renkli doppler incelemede tümöral pik sistolik hızın sağ ya da sol hepatic arterin pik sistolik hızına oranıyla bulunan hepatic tümör indeksidir. HSK ve hepatic metastaz ayırımında hepatic tümör indeksi $\geq 1,0$ olduğunda duyarlılık %76, özgüllük %92 ve doğruluk %82'dir. Ayrıca 40 cm/s ve üzerindeki tümöral pik sistolik tepe hızına sahip lezyonlarda, hepatic tümör indeksi $\geq 1,0$ hesaplandığında ise duyarlılık %91, özgüllük %83 ve doğruluk %89'dur. Hepatic tümör indeksi, arteriyovenöz şantın varlığı ile ilişkilidir. Çapı 2 cm'den büyük HSK'larda RDUS bulguları ile selektif hepatic arteriyografi bulguları karşılaştırıldığında, bunların %83'ünde pulsatil renk akımı olması muhtemeldir; hepatic tümör indeksi bu lezyonların %73'ünde muhtemelen $\geq 1,0$ olacaktır. Bu lezyonların ayrıca belirgin tümör damarlarına ve/veya arteriyovenöz şantlara sahip olması muhtemeldir (121). RDUS incelemesinde ölçülen maksimum hız (Vmax) 60 cm/s'den fazla, pulsatile indeksi 2'den büyük ölçüldüğünde HSK için yüksek özgüllük (>%90) göstermektedir (122). Ayrıca US, büyük damar invazyonlarını, arterioportal ve arteriyovenöz şantları değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır (115).

b. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Multifazik kontrastlı BT, HSK tanısı için en yaygın kullanılan seçenektir. Son yıllarda BT'deki teknik gelişmeler, daha hızlı çekim süresi ve belirgin düşük radyasyon dozu gibi avantajlar BT kullanımını daha da arttırmıştır. Optimum bir BT incelemesi için çok kesitli BT cihazı, 5 mm'yi geçmeyen ince kolimasyonla tarama, yeterli miktarda kontrast madde ve 3 mL/s'nin üzerinde bolus enjeksiyon hızı gereklidir (123).

İyotlu kontrast maddenin uygulanmasından sonra optimal zamanlama çok önemlidir ve hepatik arteriyel faz, portal venöz faz ve geç faz olmak üzere en az üç faz görüntü elde edilmelidir (124). Kontrastsız BT ile transarteryal kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinden sonra yağ içeriği, demir, kalsifikasyon ve kanama gibi durumlar hakkında bilgi edinilebilir (125). Kontrastsız BT rutin olarak önerilse de hasta dozunu arttırdığı için genellikle kullanılmamaktadır. Son yıllarda kullanımı artan dual enerji BT ile sanal kontrastsız görüntüler de elde edilebilmektedir (126).

Arteriyel faz, hepatik arterin tam olarak kontrastlandığı, hepatik venlerin henüz kontrastlanmadığı bir zaman aralığıdır. Erken ve geç hepatik arteriyel faz olarak ikiye ayrılabilir (127). Tavsiye edilen geç hepatik arteriyel fazdır. Çünkü HSK'deki kontrastlanma geç arteriyel fazda, erken arteriyel faza göre daha baskındır ve HSK'lerin çoğunluğunun kontrastlanması sadece geç hepatik arteriyel fazda izlenir (128). Portal venöz fazda ise portal venler ve karaciğer parankimi maksimum düzeyde kontrastlanır (129). Geç faz, karaciğer parankiminin portal ven fazına göre daha az kontrastlandığı fazdır ve enjeksiyondan en az 3 dakika sonra alınmalıdır (130).

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzunda sirotik karaciğerde 2 cm'nin üzerindeki lezyonlarda kontrastlı BT ya da MRG'de HSK için tipik olan arteriyel fazda kontrastlanıp portal veya geç fazda kontrasttan yıkanma paterni izleniyorsa biyopsiye gerek kalmadan HSK tanısının konulabileceği bildirilmiştir (131).

2011 yılında 243 HSK'li hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, ÇKBT'deki kontrastlanma ve yıkanma paternleriyle tümöral differansiyasyon arasındaki ilişkiyi analiz etmiştir. Buna göre, normal olarak HSK'de görülen tipik hipervaskülarizasyon paterni, en sık orta derece differansiyasyon gösteren tümörlerde izlenirken, iyi differansiye karsinomların sadece bir kısmında mevcuttu. İyi differansiye tümörlerin önemli bir kısmında ve kötü differansiye HSK'de, arteriyel fazda hipodens görünüm izlendi. Bu durumun hepatokarsinogenez sırasında meydana gelen tümöral vaskülarizasyondaki kademeli değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. İyi differansiye tümörlerde erken anjiyogenez sırasında azalan kan akımı izlenirken, orta derece differansiye tümörlerde artmış vaskülarizasyon izlenir. Son olarak bu durum tümör daha az differansiye hale geldikçe kan akımında azalma ile devam eder. Ayrıca, portal fazda kontrastın yıkanma süresi ile differansiyasyon derecesi (tümör derecesi arttıkça daha hızlı yıkanma) arasındaki korelasyon doğru bir tedavi şeması için değerli bir araçtır (132).

Tümöral kapsül tümörlerin %30-67'sinde görülür ve daha çok iyi differansiye tümörlerde izlenir. BT'de tümöral kapsül hipodens, izlenirken geç fazda kontrastlanma gösterir. Mozaik patern ise ekspansil HSK için tipiktir ve olguların %40-60'ında izlenir. Mozaik patern BT'de ince septalarla ayrılmış farklı dansitedeki alanlar şeklinde izlenir (133). Portal vende erken kontrastlanma ve anormal dilate görünüm, düzensiz periportal vaskülarizasyon veya karaciğer periferinde kama şeklinde parankimal kontrastlanma arterioportal şant bulgularındandır (134). HSK'de portal veya hepatik venöz invazyon daha çok infiltratif tipte izlenmektedir. BT'de venöz yapılarda ekspansiyon görünüm ve heterojen kontrast tutan tümöral trombus görülür (133).

Arteriyel fazda hipervasküler özellikteki lezyonlara hemanjiom, rejeneratif ve displastik nodüller ve arteriovenöz şant gibi lezyonlar örnek verilebilir (135). Yapılan bir çalışmada 2 cm'den küçük ve sadece arteriyel fazda kontrastlanma gösteren lezyonlarda HSK sıklığı %13 olarak bildirilmiştir (136).

BT arteriyografi, BT arteriyel portografi ve lipiodol BT tetkikleri, konvansiyonel BT'ye göre HSK'lerin saptanmasında daha duyarlıdır. Özellikle BT arteriyel portografi, karaciğer lezyonlarının saptanmasında en duyarlı (%80-97) yöntemdir ancak spesifitesi düşüktür (137).

BT'nin MRG'ye göre önemli bir avantajı preoperatif planlamaya yardımcı olabilecek üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntülerinin elde edilebilir olmasıdır. Radyasyon, alerjik reaksiyonlar ve kontrasta bağlı nefropati gibi dezavantajları mevcuttur (138).

c. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, HSK'nin hem tespitinde hem de karakterizasyonunda önemli bir yeri vardır. MRG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %95 iken, MDBT'de %81 ve %93 olarak bildirilmektedir (139) Standartlaştırılmış görüntüleme protokolü, lezyonu yüksek çözünürlüklü anatomik detaylarda ortaya çıkarmak için T2 ağırlıklı sekansları, prekontrastlı ve multifazik kontrastlı 3D T1 ağırlıklı gradyan eko sekansları ve lipid içeriğine duyarlı kimyasal shift incelemeyi içerir (140). Kontrast inceleme protokolü kontrastlı BT'ye benzer ve radyasyon olmadığı için hem erken hem de geç hepatik arteriyel faz elde edilebilir (141). Fonksiyonel görüntüleme, MRG'nin ek bir avantajıdır. Fonksiyonel görüntüleme teknikleri arasında difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) en umut verici yöntemdir ve su moleküllerinin in vivo dokularda Brownian hareketinin (difüzyon) farklılıklarına dayanır. Selülarite artışı ve malignite gibi hücre bütünlüğü bozulmuş dokular için, su moleküllerinin difüzyonu kısıtlanır, bu da DAG'de değişmiş sinyal intensitesi ve parametrik değişiklikler gösterir (142). DAG, küçük HSK'yi saptamak ve benign antitelerden ayırt etmek için kullanışlıdır, ancak görüntü kalitesinde T1A ve T2A sekansları kadar stabil değildir ve pozitif ve negatif prediktif değerleri tartışmalıdır (143). Şu anda, DAG önerilmektedir, ancak çoğu enstitüde zorunlu değildir.

Karaciğer lezyonlarında MRG'de ekstrasellüler ve spesifik kontrast maddeler kullanılır. Ekstrasellüler kontrast ajanları kademeli olarak vasküler

kompartımandan ekstrasellüler boşluklara yayılır, ancak kesinlikle ekstraselüler kalır ve bu nedenle hepatositlere penetre olmaz. Kontrast madde uygulamasından önce (prekontrast) ve sonrasında multifazik görüntüler elde edilir. Geç arteriyel, portal venöz ve geç faz görüntüler alınır. İlk fazda amaç tümörün arteriyel kontrastlanma pikini yakalamaktır.

Nodüllerin kontrastlı fazlardaki görünümüleri prekontrast görünümüleriyle karşılaştırılır. Özellikle MRG'de görüntü çıkarma (subtraksiyon) yöntemi yani kontrastlı görüntülerden buna karşılık gelen prekontrast görüntülerin çıkarılması işlemi gerçekleştirilebilir. Ortaya çıkan kontrastlanma haritaları, minimal kontrastlanmaya bile çok hassastır. Yıkanma (washout) görünümü ise bir nodülün portal venöz ya da geç fazlarda çevre karaciğer parankimine göre sinyal intensitesinde azalma gösterdiğinde kullanılır (144).

Ekstraselüler kontrast maddeler 2 mL/sn enjeksiyon hızıyla verilir ve ardından salin infüzyonu yapılır. MR'de, BT'ye göre çok daha düşük volümlü bir kontrast madde kullanılmakta olup kullanılan doz yaklaşık olarak 0,1 mmol/kg'dır (145). MRG'de çoğunlukla bir veya birden fazla nefes tutmada elde edilebilen birden fazla arteriyel faz kullanır. Portal venöz faz, BT'deki gibi kontrast enjeksiyonundan yaklaşık 60-80 saniye sonra elde edilir. Son olarak, geç faz 3.-5. dakikada elde edilir.

Hepatobiliyer kontrast ajanları gadolinyum şelat bazlıdır ve ekstraselüler kontrast ajanlara benzer bir başlangıç vasküler fazı mevcuttur. Ancak daha sonra bu ajanlar fonksiyonel hepatositler tarafından hücre içine alınır (146). Sonrasında başta MRP2 olmak üzere çoklu ilaç direnci ile ilişkili proteinler (MRP'ler) yoluyla kısmen safra kanallarına atılır ve ayrıca MRP3 yoluyla Disse aralığına atılabilir (147)

Ekstraselüler kontrast madde ile yapılan MRG'de HSK'nin spesifik görünümü, arteriyel fazda non-rim tarzında kontrastlanma ve portal venöz ve/veya geç fazda yıkanmanın (washout) birlikte görülmesidir. Arteriyel fazda kontrastlanma HSK'de tanımlanan ilk görüntüleme bulgusudur ancak tek başına spesifik değildir. Fokal perfüzyon bozukluklarında, arterio-portal şantlarda,

intrahepatik kolanjiokarsinom gibi HSK dışı malignitelerde ve daha nadiren yüksek dereceli displastik nodüller gibi sirozla ilişkili diğer nodüllerde de görülebilir. Bu nedenle, görüntüleme HSK tanısının özgülüğünü artırmak için yıkanma özelliği kullanılmıştır (148). HSK'lerin yaklaşık %40'ının arteriyel fazda kontrastlanmadan yoksun olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bunlar esas olarak erken HSK'lere veya kötü differansiye infiltratif HSK'lere karşılık gelir (103). Ayrıca, küçük HSK'lerin %40-60'ı venöz fazlarda yıkanma göstermez (149). Burada özellikle arteriyel fazda periferol olmayan (non-rim) kontrastlanma HSK tanısında daha önemlidir (103).

Tipik olarak, HSK'ler, normal hepatositlerin olmaması nedeniyle hepatobiliyer fazda hipointens görünür. Bu özellik HSK'yi rejeneratif ve displastik nodüllerden ayırt etmeyi sağlar (150). Bununla birlikte HSK'lerin yaklaşık %10'u organik anyon taşıyıcı peptit (OATP) proteinlerinin aşırı ekspresyonu nedeniyle, hepatobiliyer fazda çevre karaciğer parankimine göre hiperintens görünür (151).

Choi ve arkadaşları (152) HSK'nin tipik kontrastlanma paterni izlendiğinde, hepatobiliyer fazda hipointensitenin hemen hemen her zaman gözlendiğini bildirdi. Ayrıca bu çalışmada atipik HSK'nin hepatobiliyer faz sırasında hipointensitenin daha az izlendiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, arteriyel kontrastlanmadan yoksun ancak portal venöz veya geç fazlarda yıkanma gösteren HSK lezyonlarından %96'sının hepatobiliyer fazda hipointens olduğu gösterilmiştir (152).

MRG'de kullanılan spesifik kontrast maddelerden bazıları da retiküloendotelyal sistem tarafından tutulur. Süpermanyetik demir oksit (SPDO) partikülleri karaciğerde kupffer hücreleri tarafından alınır ve T2 süresini kısaltarak normal karaciğer dokusunun sinyal intensitesini azaltır. Tümöral lezyonlar genellikle retiküloendotelyal sistem hücreleri içermediği için sinyal intensitelerini korurlar (153). Yapılan bir çalışmada ise HSK'lerin saptanmasında SPDO ve dinamik MR'nin birlikte kullanımının, tek başına kullanımlarına göre üstün olduğu bildirilmektedir (154).

Liver imaging reporting and data system (LI-RADS)

LI-RADS, HSK gelişme riski olan hastaların taranması sırasında ortak bir rapor dili oluşturmak amacıyla Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından ilk olarak 2011 yılında yayınlanmıştır. Sonrasında ise 2013, 2014, 2017 ve 2018 yıllarında revize edilmiştir(155).

Sirozlu hastalar, Kronik HBV hastaları ve mevcut durumda ya da daha önceden HSK öyküsü olan hastalar LI-RADS'da hasta popülasyonunu oluşturur. 18 yaşından küçük hastalar, konjenital hepatik fibrozise bağlı siroz hastaları ve vasküler kaynaklı (Budd-Chiari sendromu, kalp yetmezliği, kronik portal ven oklüzyonu vb.) siroz hastaları LI-RADS'da kategori dışı bırakılan popülasyondur (156).

LI-RADS'da diagnostik kategori ile tedaviye yanıt kategorisi bulunmaktadır. Diagnostik kategoriler LR-NC (kategorize edilemeyen), LR-1 (kesinlikle benign), LR-2 (olasılıkla benign), LR-3 (orta derecede malign), LR-4 (olasılıkla HSK), LR-5 (kesinlikle HSK), LR-M (yüksek olasılıkla malign, ancak HSK için nonspesifik), LR-T1V (ven lümeninde tümör) olarak belirlenmiştir (156). Diagnostik kategori major ve yardımcı bulgular aracılığıyla belirlenir. LI-RADS'da arteriyel faz kontrastlanması (non-periferel) , boyut ölçümü, wash-out (yıkama) özelliği, anlamlı boyut artışı (eşik büyüme değeri) ve kontrast tutan kapsül HSK için tipik major bulgulardandır (157).

Arteriyel faz kontrastlanması lezyonun tümünün veya geç arteriyel fazda bir kısmının karaciğer parankimine göre daha fazla kontrastlanması olarak tanımlanır. HSK için periferel olmayan (non-rim) kontrastlanma daha değerlidir (156).

Wash-out (yıkama) özelliği lezyonun tamamının veya portal venöz fazda ya da geç fazda bir kısmının karaciğer parankimine göre daha az kontrastlanması olarak tanımlanır. HSK'de non-periferel wash-out daha değerlidir (158).

Anlamlı boyut artışı (eşik büyüme) 6 ay içinde %50 ve üzeri büyümeyi tanımlamaktadır. Karşılaştırma yapılırken aynı sekans, aynı faz ve aynı planda ölçümler kullanılmalıdır (155).

Diagnostik kategoride major bulgularla belirlenen LI-RADS kategorisi yardımcı bulgularla arttırılıp, azaltılabilir. Benignite ve malignite tanısını destekleyen yardımcı bulgular olmak üzere ikiye ayrılır. Maligniteyi destekleyen bulgular ise HSK'yi destekleyenler ve HSK için nonspesifik olan bulgular olarak ayrılır. Lezyon boyutunun iki yıldan daha uzun süre tedavisiz stabil seyretmesi, lezyon boyutunun spontan gerilemesi, lezyonun vasküler yapıyla eş kontrastlanması, lezyon içerisinde karaciğer parankimine göre daha fazla demir bulunması, lezyonun T2A sekanslarda belirgin hiperintens görünmesi ve lezyonun hepatobiliyer fazda karaciğer parankimiyle izointens görünümü benign özelliği destekleyen yardımcı bulgulardır.

6 ay içerisinde %50'den daha az büyüme, geç arteryel veya portal venöz fazda perilezyonel kontrastlanma, lezyonda çevre karaciğer parankimine göre daha az yağ ve demir bulunması, T2A görüntülerde lezyonda orta derecede hiperintens görünüm ve hepatobiliyer fazda karaciğer parankimine göre hipointens görünüm malign özelliği destekleyen ancak HSK için nonspesifik olan bulgulardır.

Mozaik görünüm, nodül içinde nodül görünümü, lezyon içerisinde karaciğere göre daha fazla yağ izlenmesi ve lezyon içerisinde travma ve biyopsiye bağlı olmadan kan ürünlerinin izlenmesi HSK'yi destekleyen malign özellikte yardımcı bulgulardır (156, 159).

Benigniteyi destekleyen yardımcı bulgulardan bir ya da daha fazlasının olması LI-RADS kategorisini bir derece düşürür. Yardımcı bulgularla LR-5 kategorisi LR-4 kategorisine düşürülebilir. Maligniteyi destekleyen yardımcı bulgulardan bir ya da daha fazlasının olması LI-RADS kategorisini bir derece yükseltir ancak bu yükseltme LR-4 kategorisine kadar yapılabilmektedir. Yardımcı bulgularla LR-4 kategorisi LR-5 kategorisine yükseltilemez (159, 160).

Tedaviye yanıt kategorisi ise (LR-TR) dört alt başlıkta incelenir:

1-LR-TR kategorize edilemeyen: Görüntüleme tekniğinde yetersizlik sebebiyle tedaviye yanıt değerlendirilemeyen hastalardır.

2- LR-TR non viable: Kesinlikle veya muhtemel viable dokunun olmadığı, lezyon kontrastlanmasının izlenmediği hastalardır.

3- LR-TR belirsiz: Atipik kontrastlanma paterni sergileyen hastalar ve kesinlikle veya muhtemel viable doku varlığını gösteren, kriterleri taşımayan hastalardır.

4- LR-TR viable: Kesinlikle veya muhtemel viable doku varlığı tespit edilen hastalardır (156).

LR-1 kesinlikle benign lezyonlara karşılık gelir. Kist, hemanjiom, perfüzyon anormalliği (arterioportal şant), fokal yağlanma/yağdan korunmuş alan, hipertrofik psödolezyon, konfluent fibrosis-fokal skar ve spontan kaybolan lezyonlar LR-1 kategorisinde yer alır. Bu lezyonlara rutin takip önerilir.

LR-2 olasılıkla benign lezyonlara karşılık gelir. LR-1 kategorisindeki lezyonların daha atipik görünüşleri, solid nodül 20 mm'den küçük olup, major bulgular ve maligniteyi destekleyen özellikler yoksa, LR-M kategorisine karşılık gelmiyorsa bu kategoride yer alır. T1 hiperintens nodüller, T2 hipointens nodüller, hepatobiliyer fazda hiperintens nodüller ve siderotik nodüller LR-2 kategorisindedir. Bu lezyonlara rutin takip önerilir.

LR-3, LR-4 ve LR-5 ayrımı ise major bulgulara göre yapılır (Tablo-4). LR-3 kategorisindeki lezyonlara 3-6 ay içerisinde tetkikin tekrarı ya da alternatif görüntüleme yöntemi önerilir. LR-4 kategorisinde multidisipliner yaklaşımla karar verilir ve gerekirse biyopsi önerilir. LR-5 kategorisinde ise biyopsiye gerek yoktur ve tümörün evresine göre tedavi uygulanmalıdır (156).

Tablo-4: Major bulgulara göre LI-RADS Kategorisi (156).

| | | Arteriyel fazda hipo veya izodens/intens | | Arteriyel fazda hiperdens/intens | | |
|--|---------|--|------|----------------------------------|---------|------|
| Tümör çapı (mm) | | < 20 | ≥ 20 | < 10 | 10-19 | ≥ 20 |
| Nonperiferel washout Kontrast tutan kapsül Eşik büyüme | Hiçbiri | LR-3 | LR-3 | LR-3 | LR-3 | LR-4 |
| | Bir | LR-3 | LR-4 | LR-4 | LR-4/5* | LR-5 |
| | ≥ İki | LR-4 | LR-4 | LR-4 | LR-5 | LR-5 |

(LR-4/5*: Kontrast tutan kapsül varsa: LR-4, wash-out veya eşik büyüme varsa: LR-5)

d. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Genellikle F-18 florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET incelemesi, BT veya MRG ile görülmeyen ekstrahepatik metastazların saptanmasında faydalıdır. Ancak karaciğerdeki küçük ve/veya iyi differansiye HSK'lerin tespitinde düşük duyarlılığa sahiptir ve FDG-PET HSK'lerin %30-50'sini göstermemektedir (161).

F-18 FDG gibi maddeler malign hücrelerde daha yüksek tutulum gösterir, ancak hepatositlerin normal olarak artan glikoz metabolizması nedeniyle, karaciğer karsinomları için bir tanı aracı olarak PET-BT'nin başarılı bir şekilde uygulanmasında bazı zorluklar vardır (162). Halihazırda HSK tanısı almış hastalarda metastazın (özellikle akciğer ve kemik metastazları) yaygınlığının belirlenmesinde PET-BT'nin gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, HSK tanısı almış 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada, ultrasonik veya tomografik tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında, PET-BT'nin HSK tanısında daha az duyarlı yöntem olduğu bildirilmiştir (163).

Dual izotop PET (FDG ve C11-asetat) kullanımı, iyi differansiye tümörlerin glikoz yerine asetat için yüksek bir aviditeye sahip olması nedeniyle HSK duyarlılığını artırabilir. Bununla birlikte, C11-asetat ve FDG-PET-BT'yi karşılaştıran bir çalışmada hala her iki yöntemin kombinasyonu da küçük primer HSK'leri saptamada düşük duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir (164).

Diğer dokulara kıyasla karaciğerde daha fazla biriken bir hepatosit-spesifik PET ajanı, Fluoro-2-deoksi-D-galaktoz (FDGal), küçük intrahepatik HSK lezyonlarının saptanmasında umut vaat etmektedir (161).

e. Hepatik Arteriyografi

Hepatik arteriyografinin (HA) tanısal etkinliği, tümör boyutuna ve tümör vaskülarizasyona bağlı olarak değişmektedir (165). Küçük boyutlu tümörler, iyi differansiye olma eğiliminde olduğu için düşük vaskülarizasyon gösterirler. Bu nedenle arteriyografi ile tespit edilmesi zordur. 5 cm'den küçük tümörler için HA'nın tanısal duyarlılığı %82-93, özgüllüğü %73 ve tanısal doğruluğu %89 iken, tümörün boyutu 2 cm'den küçük olduğunda bu oranlar daha da düşmektedir. HSK'de genellikle ana hepatic arter kalibrasyonunda artış izlenir ve tümör içerisinde arterler düzenli dağılım göstermez. Hepatik arteriyografinin arteriyel fazında tümör lokalizasyonunda arteriyel tortiyozite ve anormal neovaskülarizasyon izlenir. Kapiller fazda tümör daha da belirginleşir. Arteriyografide ayrıca arteriyoportal şant ve portal vende trombus de görülebilir (166). Anjiyografinin rolü artık kemoembolizasyon gibi tedavilerin uygulanması ile sınırlıdır (167).

6) Histopatoloji

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları çapı 1 cm'den büyük nodüllerde multifazik BT veya MR görüntüleme ile hepatosellüler karsinomun karakteristik kontrastlanma paterni demonstre edilemiyorsa, biyopsiye geçilmesini önermektedir. Ayrıca NCCN kılavuzu, nodüller 1-2 cm ise 3 ayda bir görüntülemeyi tekrarlama seçeneği içerir (168).

Çoğu HSK görüntülemesinde karakteristik özelliklere sahip olsa da, tümörlerin ~%10'u HSK'nin tipik görüntüleme özelliklerinden yoksun olan atipik bir görünüme sahiptir. The International Consensus Group for Hepatocellular

Neoplasia (ICGHN), HSK için bazı major histopatolojik özellikler önerir. Bunlar arasında stromal invazyon, artan hücre yoğunluğu, intratümöral portal trakt, safra duktusu ve portal vene eşlik etmeyen arterler (unpaired arterler), psödoglandüler patern ve diffüz yağlı değişiklikler yer almaktadır (169).

HSK için klinik bir şüphe varsa ancak görüntüleme bulguları atipikse, biyopsi veya ikinci bir kontrastlı görüntüleme yapılmalıdır (106). Biyopsinin duyarlılığı ~%70'dir ve ayrıca bu oran <2 cm tümörlerde daha da düşüktür. Bazı hastalarda tanı için birden fazla biyopsi gerekebilir, bu nedenle biyopsi sonucu negatif olan hastalar seri kontrastlı görüntüleme yöntemleriyle takibe devam edilmelidir (170). Lezyon büyür ancak HSK için atipik görünümünü korursa, tekrar biyopsi düşünülmelidir (171).

7) Hepatosellüler Karsinomda Evreleme

Hepatosellüler karsinom tanısı konulduktan sonra prognozu değerlendirmek ve tedaviye planlamak için klinik evreleme yapılmalıdır. Yıllar boyunca, Okuda evreleme sistemi, Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi, Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (CLIP) ve Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sistemi dahil olmak üzere birçok evreleme sistemi önerilmiştir. Ancak dünya genelinde hangi sistemin kullanılacağı konusunda bir fikir birliği yoktur (172). Okuda evreleme sistemi, hem tümör boyutu hem de karaciğer fonksiyonu hakkında (asit, albumin, bilirubin) bilgi içerir (Tablo-5). Bu model, hastalığın son evresini belirlemede yüksek doğruluk oranı göstermiş olsa da, hastalığın erken ve ara evrelerini sınıflandırmada daha az tutarlıdır (173). Okuda sistemi ayrıca vasküler invazyonu ve nodal metastaz varlığını değerlendirmeyip, klinik bir evreleme sistemi olarak kullanılmaktadır.

Tablo-5: Okuda Evreleme Sistemi (173).

| Puan | 0 | 1 |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Tümör boyutu | Karaciğer tutulumu <%50 | Karaciğer tutulumu >%50 |
| Asit | Yok | Var |
| Albümin | >3 g/dl | <3 g/dl |
| Bilirubin | <3 mg/dl | >3 mg/dl |

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

CLIP skora sisteminde Child-Pugh sınıflaması, tümör morfolojisi, serum AFP düzeyi ve portal ven trombozu mevcudiyeti değerlendirilir (Tablo-6). TAKE gibi cerrahi dışı tedavi uygulanan hastalarda sağkalımın değerlendirilmesinde CLIP skora sisteminin TNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlerine göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (174).

Tablo-6: CLIP Skoru (174).

| | 0 puan | 1 puan | 2 puan |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Child-Pugh evresi | A | B | C |
| Tümör morfolojisi | Tek nodül ve büyüme ≤%50 | Multinodüler ve büyüme ≤%50 | Masif veya büyüme >%50 |
| AFP (ng/ml) | <400 | ≥400 | |
| Portal ven trombozu | Yok | Var | |

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program, AFP: Alfa fetoprotein

TNM evrelemesi tümör sayısını ve damar invazyonunu değerlendirir (Tablo-7) (175). Karaciğer fonksiyon durumunu değerlendirmede için HSK'ye klinik yaklaşımda kullanımı sınırlıdır (176).

Tablo-7: TNM Evreleme Sistemi (175).

| Primer Tümör (T) | | | |
|-------------------------------|--|----------------|----|
| Tx | Primer tümör değerlendirilemiyor | | |
| T0 | Primer tümör yok | | |
| T1a | Soliter tümör ≤2 cm, vasküler invazyon yok | | |
| T1b | Soliter tümör > 2 cm, vasküler invazyonu yok | | |
| T2 | Vasküler invazyonu olan > 2 cm soliter tümör, veya hiçbiri 5 cm'den büyük olmayan multifokal tümörler | | |
| T3 | Multipl tümörler, en az biri > 5 cm | | |
| T4 | Portal ven ya da hepatik venin major dallarını invaze eden herhangi bir boyuttaki soliter veya multipl tümörler veya safra kesesi dışında komşu organların direkt invazyonu olan veya viseral periton perforasyonu ile birlikte olan tümör | | |
| Bölgesel Lenf Nodu (N) | | | |
| Nx | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor | | |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok | | |
| N1 | Bölgesel lenf nodu metastazı var | | |
| Uzak Metastaz (M) | | | |
| M0 | Uzak metastaz yok | | |
| M1 | Uzak metastaz var | | |
| Evre | | | |
| Evre IA | T1a | N0 | M0 |
| Evre IB | T1b | N0 | M0 |
| Evre II | T2 | N0 | M0 |
| Evre IIIA | T3 | N0 | M0 |
| Evre IIIB | T4 | N0 | M0 |
| Evre IVA | Herhangi bir T | N1 | M0 |
| Evre IVB | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

AASLD, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sisteminin kullanılmasını önermektedir. BCLC evreleme sistemi karaciğer fonksiyon

durumu, tümör evresi ve hastanın performans durumu gibi değişkenleri kullanmaktadır (177).

BCLC, diğer prognostik sistemlerle karşılaştırıldığında sağ kalım analizinde en yüksek prediktif değere sahip sistemdir (172). BCLC sistemi, HSK için referans evreleme sistemidir ve yeni gelişmeleri dahil etme için sürekli olarak güncellenir (177, 178).

BCLC sistemi, karaciğer fonksiyonunu Child-Turcotte-Pugh (CTP) skorunu kullanarak değerlendirir ve CTP skoru karaciğer hastalığının durumunu A'dan C'ye derecelendirir. Bir dizi biyokimyasal ve klinik parametreye puan verilir ve bunlar daha sonra hastanın karaciğer fonksiyonu değerlendirmek için toplanır, bunun sonucunda da CTP skoru elde edilir (Tablo-8) (179).

Tablo-8: Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması (179).

| | 1 puan | 2 puan | 3 puan |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Total bilirubin(mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Serum albumin(g/l) | >35 | 28-35 | <28 |
| INR | <1.7 | 1.7-2.2 | >2.2 |
| Asit | Yok | Orta derece | Masif |
| Hepatik ensefalopati | Yok | Grade I-II | Grade III-IV |

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

INR: International Normalized Ratio

Hastanın performans durumu (PS), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalası kullanılarak hastanın günlük yaşam aktivitelerini değerlendirilir ve 0 ila 5 arasında puanlama yapılır (Tablo-9) (180).

Tablo-9: ECOG skalasına göre hasta performans durumu (180).

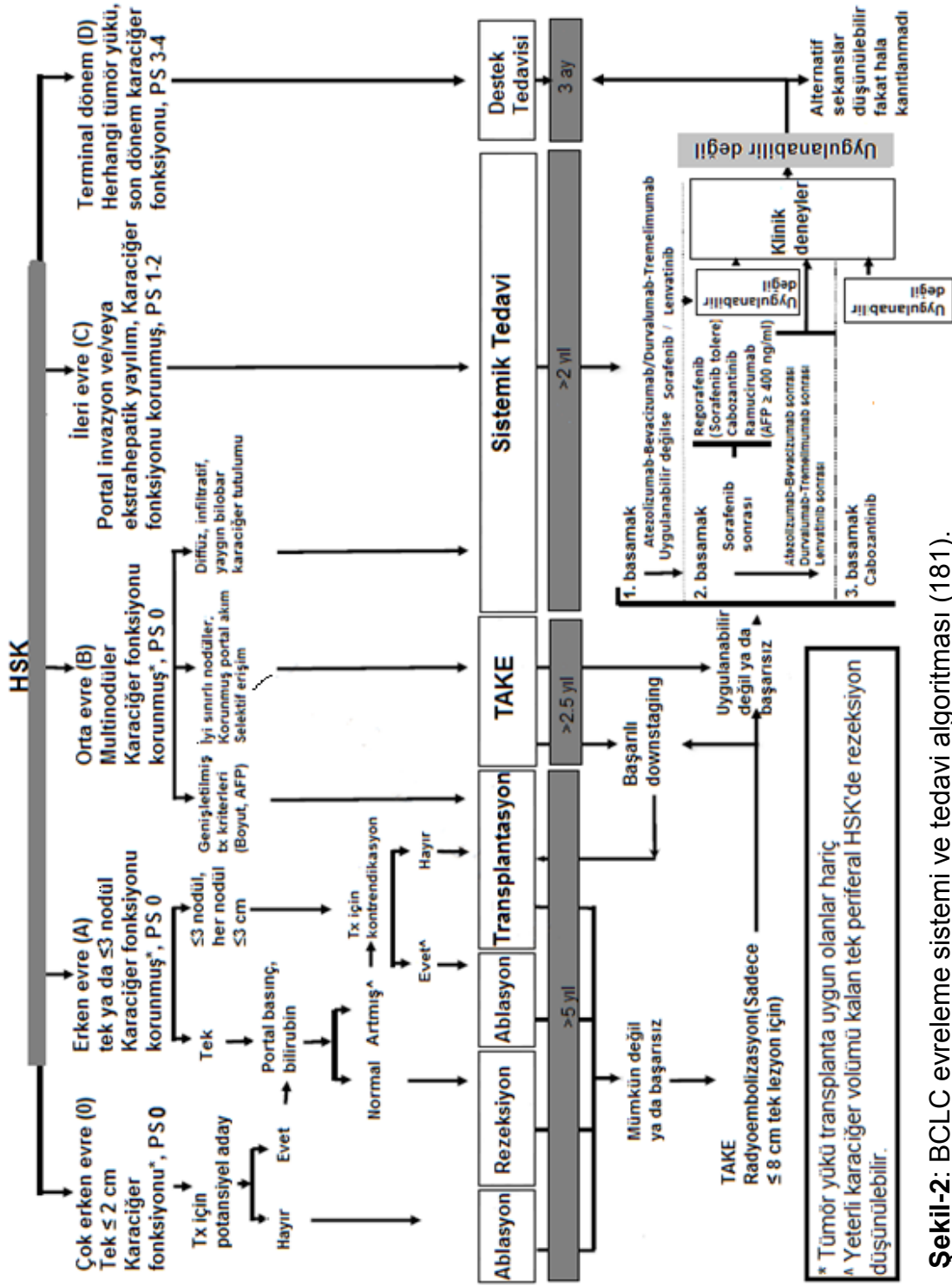
| Grade | Performans Durumu (PS) |
|-------|--|
| 0 | Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir) |
| 1 | Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin, hafif ev ve ofis işleri) |
| 2 | Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir) |
| 3 | Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta) |
| 4 | Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı) |
| 5 | Ölüm |

BCLC evreleme sistemine göre HSK beş evrede değerlendirmektedir (Şekil-2) (181). 2022 yılında yayımlanan son güncellemede HSK'nin BCLC evrelerine göre tedavi stratejilerinde bazı değişiklikler izlenmektedir (181).

Çok erken evre HSK (BCLC evre 0), çapı 2 cm'den küçük olan soliter bir lezyonu olan, asemptomatik (ECOG-0) ve karaciğer fonksiyonlarının korunduğu (Child-Pugh A) hastaları tanımlar. Bu hastalarda tedavi karaciğer transplantasyonu olanağına ve klinik karar verme bölümünde bahsedilen spesifik hasta profillerine göre değişmektedir. Karaciğer transplantasyonu yüksek rekürrens riskinde düşünülmelidir (182). Transplantasyon bir seçenekse ve hasta operasyon kriterlerini karşılıyorsa, ilk seçenek rezeksiyondur. Patoloji sonuçları artmış rekürrens riskini gösterebilir (mikroskopik vasküler invazyon, satelit nodüller gibi) ve bu sonuçlar transplantasyon kararını vermede yardımcı olabilir (183). Bununla birlikte, öncelik belirlemede gözetilecek koşullar nedeniyle, nüks görülene kadar BCLC-0 için transplantasyon yapılmayabilir. Eğer transplantasyon uygun değilse ilk tedavi seçeneği rezeksiyon ile benzer

sonuçlar veren ablasyondur (184). Karaciğer dekompanseasyonu olan çok küçük HSK'li hastalar için tedavi seçeneği, kriterleri karşılıyorsa karaciğer transplantasyonudur (185). Eğer HSK dışı faktörler nedeniyle karaciğer transplantasyonu için uygun değillerse, bu hastalar BCLC D olarak sınıflandırılır. Hatta bu hastalar son dönem karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakil sırasında öncelik kazanırlar (181).

Erken evre HSK (BCLC-A), boyuttan bağımsız tek nodül ya da multifokal 3 nodüle kadar olan (hiçbiri >3 cm değil), makrovasküler invazyon bulunmayan, ekstrahepatik yayılımı olmayan ve asemptomatik hastaları içerir. Bu hastaların karaciğer fonksiyonları korunmuş olmalı ve hastalar transplantasyon kriterlerini karşılamamalıdır, aksi takdirde hastalar BCLC D olarak sınıflandırılır. Bu grupta karaciğer hastalığı olan ve karaciğer nakli için uygun olan hastalar, son dönem karaciğer hastalığı çerçevesinde değerlendirilmelidir (185).



Şekil-2: BCLC evreleme sistemi ve tedavi algoritması (181).

BCLC A'da tedavi seçeneği tümör sayısına ve karaciğer fonksiyon durumuna bağlıdır.

Tek tümörü olan hastalarda tedavi seçeneği multiparametrik yaklaşım gerektirir. Karaciğer fonksiyon değerlendirmesi portal hipertansiyon derecesine göre yapılır. Klinik önemli portal hipertansiyon (hepatik venöz basınç gradyenti >10 mmHg) varlığında postoperatif komplikasyon oranı yüksektir ve uzun dönem sağkalım daha düşüktür (186). Nonalkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda, hepatik venöz basınç gradiyenti ölçümü doğruluğunun tartışmalı olduğuna dikkat edilmelidir (187). Klinik önemli portal hipertansiyon yoksa, hastalar rezeksiyon için düşünölmelidir ve uygun olup olmadıklarına tümör yükü ve lokalizasyona göre karar verilmelidir. Rezeksiyon sonucu mikroskopik vasköler invazyon, satelit nodöller gibi yüksek rekürrens riski izleniyorsa, karaciğer nakli düşünölmelidir (183). Eğer yüksek rekürrens riski yoksa, ≤ 3 cm HSK'lerde ablasyon ve rezeksiyon sonucu sağkalım oranları benzerdir (188). Ablasyon daha az invaziv ve daha az maliyetli olduğu için tercih edilebilir. Büyük nodöllerde ya da safra kesesi komşuluğu gibi ablasyona uygun olmayan lokalizasyondaki tümörlerde rezeksiyon tercih edilebilir (189). Klinik önemli portal hipertansiyon varsa, rezeksiyon önemli risk taşımaktadır ve karaciğer nakli daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlar (188). Bununla birlikte, herhangi bir özellik nedeniyle hastalar karaciğer nakli için uygun olmayabilir ve ablasyonun büyük HSK için sınırlı etkinliği vardır. HSK uygun lokalizasyondaysa ve minör portal venöz basınç artışı varsa laparoskopik rezeksiyon yapılabilir (190). Ne yazık ki, laparoskopik rezeksiyonu belirlemek için sınır portal venöz basınç değeri belirlenmemiştir.

Milan kriterlerine uygun mutifokal hastalıkta (191), ablasyon ve rezeksiyon rekürrens riski taşıdığı için en iyi tedavi yöntemi karaciğer naklidir (192). Nakil için uygun olmayan durumlarda, ablasyon ya da rezeksiyon sonrası tedavi yanıtının TAKE sonrası tedavi yanıtına üstünlüğu tartışmalıdır (193). En fazla 3 nodülü olan hastalarda cerrahi rezeksiyon veya ablasyona, TAKE'ye

göre ne zaman öncelik verilmesi gerektiğini belirlemek için prospektif klinik araştırmalar yapılmalıdır.

Orta evre HSK (BCLC evre B), korunmuş karaciğer fonksiyonlu multifokal HSK (genişletilmiş BCLC-A kriterlerine sahip), asemptomatik, vasküler invazyonu ve ekstrahepatik yayılımı olmayan hastaları kapsar. Bu aşamada tümör yükünün büyüklüğü oldukça heterojen olabilir ve prognoz AFP konsantrasyonundan (194) ve Child-Pugh sınıf A'ya ait olsa bile karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesinden etkilenir (195). Fakat belirgin bir eşik değer yoktur. Bu bireyselleştirilmiş hasta profili LT (Liver transplant), TAKE veya sistemik tedavinin tercih edilmesi gerekip gerekmediğini belirleyebilir (196). 2022 BCLC versiyonu, BCLC-B aşamasını tümör yükü ve karaciğer fonksiyonuna göre 3 hasta grubuna ayırır.

İlk subgrup iyi sınırlı HSK nodülleri olan hastaları içerir. Bu hastalar “Genişletilmiş karaciğer transplantı kriterleri”ni karşılıyorsa karaciğer transplantasyonu için adaydırlar (196). Yüksek AFP değerleri HSK rekürrensini ve daha az sağkalımının göstergesidir (197). Yapılan çalışmalarda 1,000 ng/dl transplantasyon için sınır değer olarak kabul edilmiştir. “Downstaging” ile AFP değerleri düşürülse de, tedavinin uygulanması ile ilgili fikirbirliği bulunmamaktadır (198).

İkinci subgrup karaciğer transplantasyonu seçeneği olmayan fakat portal akımı korunmuş ve besleyici tümöral arterlere selektif erişimin mümkün olduğunu gösteren iyi sınırlı tümöral yükü olan hastalardır. Bu hastalar TAKE için adaydır. Eğer bu hastalar karaciğer nakli ya da TAKE kriterlerini karşılamıyorsa sistemik tedavi düşünülmelidir (199).

Üçüncü subgrup diffüz, infiltratif HSK’li hastalardır. Bu hastalar TAKE’den yarar görmezler (200), sistemik tedavi düşünülmelidir. Sistemik tedavinin ne zaman verilmesi konusunda fikir birliği yoktur.

İleri evre HSK (BCLC evre C), kanserle ilişkili semptomları görülen (ECOG 1-2), vasküler invazyonu veya ekstrahepatik yayılımı olan, karaciğer fonksiyonu korunmuş hastalardır. Bu hastalar sistematik tedavi için

incelenmelidir (201). Hastaların başvuru sırasındaki özelliklerine göre birinci, ikinci ve diğer basamak tedaviler için farklı tedavi seçenekleri vardır.

Atezolizumab+Bevacizumab tedavisi günümüzde birinci basamak tedavi için ilk tercihtir. Bu kombinasyonun sorafenib tedavisinden daha üstün olduğu gösterilmişken (202), lenvatinib tedavisi ile karşılaştırıldığı yeterli çalışma bulunmamaktadır (203).

Hastalık progresyonunda ya da toksisitede uygulanacak tedavi seçenekleri karmaşıklaşmıştır (201). 2. basamak tedaviye geçen hastalar, sorafenibi tolere edebiliyorlarsa regorafenib (204), sorafenib toleransından bağımsız olarak capozantinib (205) ya da AFP>400 ng/dl ise ramucirumab tedavisi alabilirler (206). Capozantinib 3. basamak tedavide de kullanılabilir (205).

Terminal evre HSK (BCLC evre D), kötü karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh C) ve kötü hasta performansı (ECOG > 2) temelinde belirlenir (177). Bu hastalarda karaciğer nakli HSK tümör yükü ya da HSK dışı nedenlerle endikasyon dışıdır ve bu hastalarda sağkalım kısadır. Bu hastalarda palyatif tedavi uygulanmaktadır.

BCLC sınıflamasına göre beklenen sağkalım BCLC 0/A, B, C ve D grubunda sırasıyla 5 yıl, 2,5 yıl 2 yıl ve 3 aydır (181).

8) Hepatosellüler Karsinomda Tedavi

HSK'li hastalarda, BCLC evrelemesi hastaları uygun tedavi seçeneklerine göre sınıflandırmak için tümör yükünü, altta yatan karaciğer fonksiyonunu ve performans durumunu kullanır. HSK hastalarında optimal tedavinin belirlenmesi oldukça kompleks bir hal alabilir ve bunun için de multidisipliner bir yaklaşım gerekebilir (7).

a. Cerrahi Rezeksiyon

HSK cerrahisi genellikle sirotik olmayan hastalarda uygulanır. Erken evre HSK ve minimal veya iyi kompanse sirozu olan ve fonksiyonel durumu iyi

olan hastalar da rezeksiyon için adaydır. Bununla birlikte, artan postoperatif karaciğer yetmezliği ve ölüm riski göz önüne alındığında, sirotik bir karaciğerin cerrahi rezeksiyonu önemsenmelidir (207).

Bilirubin, albümin, protrombin zamanı, asit varlığı ve ensefalopati varlığına dayalı Child-Pugh sınıflandırması, uygun cerrahi adaylarını seçmek için kullanılmıştır (179). Daha yakın zamanlarda, Model for End Stage Liver Disease (MELD) skoru, posthepatektomi sonuçlarını tahmin etmede bir araç olarak ortaya çıkmıştır (208).

Rezeksiyondan sonra portal hipertansiyon ve bilirubin bağımsız prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonu olan (hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG) > 10 mmHg) ve bilirubin değeri >1 mg/dl olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranları sadece %25 iken, portal hipertansiyonu olmayan ve normal bilirubin düzeyleri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %74'dür (209).

Karaciğer fonksiyonuna ek olarak, rezeksiyondan sonra kalan karaciğer hacminin bir ölçümü olan FLR (future liver remnant) hepatektomi geçiren hastalar için bir başka önemli husustur. Yapılan bir çalışmada güvenli bir karaciğer rezeksiyonu için BT taramasının karaciğer hacim ölçümlerini ve FLR'yi belirlemede yeterli olduğunu bildirilmiştir. Ek olarak normal karaciğer fonksiyonuna sahip bireylerin, normal karaciğer parankiminin %60'ına kadar rezeksiyona güvenli bir şekilde uygulanabileceği ve yeterli bir FLR'ye sahip olma endişesi olduğunda ise kalan karaciğerin hipertrofisini indüklemek için portal ven embolizasyonunun (PVE) kullanılabileceği gösterilmiştir (210).

Sirozu ve vasküler invazyonu olmayan, 5 cm'den küçük unifokal HSK'de cerrahi rezeksiyon makul bir seçimdir (95). Artan boyutla birlikte vasküler invazyon, ileri histolojik derece ve yayılma gibi kötü prognostik göstergelerin riski daha yaygın hale gelir. Pawlik ve arkadaşları mikroskopik vasküler invazyon insidansının tümör boyutuyla arttığını bildirmişlerdir (≤ 3 cm, %25; 3,1-5 cm, %40; 5,1-6,5 cm, %55, >6,5 cm, %63) (211). Multinodüler HSK'li hastalarda perioperatif süreç ve uzun vadeli sonuçlar genellikle kötüdür. 5 yıllık sağkalım

soliter HSK'li hastalarda %58,4 iken multinodüler HSK'de %29,9'a kadar düşer (212).

Cerrahi aday olan hastalarda anatomik rezeksiyon yapılmalıdır. Portal ven segmental dallarının olası vasküler invazyonu nedeniyle ve olası satellit nodülleri de dahil etmek amacıyla genellikle anatomik rezeksiyon önerilir. İntraoperatif ultrason (IOUS) kullanımı, rezeksiyonu yönlendirmek ve ek nodülleri teşhis etmek için önemlidir (213).

Cerrahi rezeksiyon ile sağkalım %70'lere varabilirken, 5 yılda %50-70 aralığında rekürrens izlenebilmektedir (214). Rekürrenste bimodal dağılım belirgin olmak üzere ilk pik ameliyattan 1 yıl sonra, ikinci pik ise ameliyattan 4-5 yıl sonra meydana gelir (214). Anatomik olmayan rezeksiyon, mikrovasküler invazyon, orta ve kötü differansiye tümör, tümör nodüllerinin sayısı, satellit lezyonlar ve yüksek AFP seviyesi erken rekürrens ile ilişkili faktörlerdir. Ancak geç faz rekürrensi, tümör nodüllerinin sayısı, karaciğer fibrozisinin evresi ve hepatitin derecesi ile ilişkilidir. Rekürrens riskine rağmen, cerrahi rezeksiyon, özellikle sirotik olmayan HSK'li hastalarda temel tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir (7).

b. Karaciğer Transplantasyonu

HSK'li bireylerin çoğunda altta yatan siroz mevcuttur. Bu nedenle HSK'li hastalarda hem tümörü hem de sirozu ortadan kaldırmak için karaciğer nakli en iyi seçenektir. 1990'lardan önce, HSK'li sirotik hastalarda karaciğer transplantasyonundan sonraki sonuçlar, %30 ile %40 arasında değişen 5 yıllık genel sağkalım ile hayal kırıklığı yaratmıştı. 1996'da yayınlanan bir çalışmada altta yatan sirozlu HSK hastaları için karaciğer transplantasyonunda hasta seçiminin önemini kabul ederek bugünkü Milan Kriterleri önerilmiştir. Soliter tümörü <5 cm veya maksimum 3 nodülü ≤3 cm olan ve vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılımın olmaması, Milan kriterleri olarak belirlenmiştir. Bu kriterlere göre transplantasyondan 4 yıl sonra genel sağkalım oranı %75, nüksüz sağkalım oranı %83 olup, sağkalım oranı artış göstermiştir (191).

Bazı merkezlerde Milan kriterlerinin ne ölçüde genişletilebileceğini incelenmiştir. California Üniversitesi, San Francisco (UCSF) tarafından önerilen genişletilmiş kriter, tek tümör <6,5 cm veya ≤3 nodül varlığı hiçbir 4,5 cm'yi geçmez ve toplam tümör çapı ≤8 cm ve vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım olmayan HSK'li sirotik hastaları içermektedir (215). Bu çalışmada, 1 ve 5 yılda genel sağkalım sırasıyla %90 ve %75,2 olarak izlendi. Bu çalışmalardaki sonuçlar cesaret verici olsa da, Milan kriterlerini aşan hastalarda da nakil sonrası mortalitenin daha yüksek olduğu bulundu (216). Bu nedenle, HSK'li hastalarda karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş kriterleri uygulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şu anda, HSK'de yapılan kadaverik donör karaciğer transplantasyonunun %97'si Milan Kriterleri dahilinde gerçekleştirilmektedir.

United Network for Organ Sharing (UNOS), Amerika Birleşik Devletleri'nde Milan kriterlerini karşılayanlarda başlangıç MELD skorunu 22 olarak belirlemiştir. Bu hasta popülasyonu için MELD skoru her üç ayda bir artar ve bu da onları transplant listesinde öncelikli hale getirir. Ancak bu hastaların birçoğu Milan kriterlerinin dışına çıkar ve sıklıkla nakil listesinden düşer (217). Bu sorunları aşmak için, bazıları donör havuzunu artırma çabasıyla canlı donör karaciğer transplantasyonunu savunmaktadır (218). Bekleme listesi 7 ayı aşarsa, daha kısa bekleme süresi ve yüksek greft kalitesi sağlayan canlı donör, standart kadaverik donör karaciğer transplantasyonuna alternatif bir seçenek olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, bu faydalar, potansiyel donör riskine ve belirsiz tümör biyolojisi riskine karşı değerlendirilmelidir (219).

Lökorejyonel tedavi, HSK'nin progresyonunu geciktirerek nakil için bir köprü görevi görebilir. Lokal ablasyon 5 cm'den küçük lezyonlar için etkilidir. İntraarteriyel tedavi (IAT) daha büyük lezyonlar için daha uygundur. Lökorejyonel tedavi downstaging (evre azaltma) yöntemi olarak uygulanabilir. Prospektif bir çalışma, başlangıçta Milan kriterlerinin dışında kalan hastaların %43'ünde başarılı bir downstaging gösterdi. Şu anda, bridging (köprüleme) tedavisi olarak kullanılan karaciğer rezeksiyonu tartışma konusudur.

Çünkü lezyonun rezeksiyondan sonra yeterince evrelendiğinde karaciğer naklini engelleyebilir. Ayrıca karaciğer rezeksiyonu, transplantasyon ile operatif riski artırabilir ve ayrıca hepatik dekompanseasyona neden olabilir. Karaciğer transplantasyonu, HSK ve altta yatan sirozu olan hastalarda temel tedavi yöntemi olmaya devam ederken, transplantasyon kriterlerini genişletme umuduyla transplantasyon için uygun hasta seçimi sürekli olarak yeniden değerlendirilmektedir. Ayrıca canlı dönör karaciğer nakli, bridging (köprüleme) ve downstaging (evre azaltma) daha fazla HSK hastasına küratif tedavi sunma umuduyla kullanılan stratejilerdir (7).

c. Ablatif Teknikler

Ablatif tedaviler; perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilen minimal invaziv prosedürlerdir. Küratif veya palyatif tümör tedavisi için kullanılabilir. Genel olarak, ablatif tedaviler termal ve non-termal teknikler olarak kategorize edilebilir. Kriyoablasyon dışında çoğu termal teknik, dokuları 60 °C'den daha yüksek sıcaklıklara ısıtmak için farklı yöntemler kullanır, bu da proteinlerde ani ve irreversible hasara neden olarak koagülasyon nekrozuna neden olur. Ablasyon sırasında tümörün yanı sıra, komşu mikroskopik hastalığı da kontrol altına almak için tümör dışındaki yaklaşık 0,5-1 cm'lik bir karaciğer alanı da ablasyon sınırına dahil edilmelidir (220).

Termal ablasyonun kimyasal ablasyona göre metaanalizlerde (221, 222) üstünlüğü izlenmektedir ve ablasyon tedavisinin çoğunda termal ablasyon tercih edilmektedir. Radyofrekans ablasyon (RFA) kullanımının dezavantajı olarak daha fazla komplikasyon izlenmesi ve daha pahalı olması belirtilmiştir. Başka bir metaanalizde de maksimum takipte genel sağkalımda, kimyasal ablasyona kıyasla RFA'nın üstünlüğü gösterilmiştir (222). Geliştirilmiş ısıtma parametreleri ve RFA'ya kıyasla karşılaştırılabilir güvenlik profili, mikrodalga ablasyon (MWA) tedavisinin klinik olarak kullanımını arttırmıştır ancak MWA ve RFA'nın risk fayda profillerini daha iyi değerlendirmek için daha çok karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

RFA, hepatik tümörler için en yaygın kullanılan perkütan termal tedavidir ve HSK tedavisi için birçok kılavuza dahil edilmiştir. RFA'daki jeneratör, iyonlar vasıtasıyla ısıyı iğne şeklindeki bir elektrottan çevre dokulara santrifüj olarak dağıtmak için alternatif yüksek frekanslı RF dalgaları (460–480 kHz) oluşturur. Bu teknik, hastanın cildine bir topraklama pedinin uygulanmasını gerektirir. Verilen enerji miktarı Ohm yasasına dayanır ve doku empedansı ile ters orantılıdır. Örneğin, 105 °C'den yüksek sıcaklıklarda, dokuların buharlaşması ve karbonizasyonu meydana gelir, bu da lokal empedansı artırır ve hedef dokulara enerji transferini sınırlar. Akım en az dirençli yolu izler ve bitişik yapılarda akan kan veya safra, soğutucu etkiyle ısıyı tümörden uzaklaştırarak, tümöre iletilen ısı miktarını sınırlar. Bu da RFA için bir limitasyon oluşturur (220).

RFA, cerrahiye izin verilmeyen, tek bir lezyon ya da her biri 3 cm'den küçük en fazla 3 adet lezyonu olan hastalarda küratif tedavi olarak önerilmektedir. Bu öneri, en azından çapı 3 cm'den küçük tümörler için, rezeksiyonla karşılaştırılabilir onkolojik ve sağkalım sonuçlarını gösteren çok sayıda veriye dayanmaktadır. Çok sayıda, randomize prospektif çalışma, çok erken veya erken HSK tanılı hastalarda radyofrekans ablasyonu ve cerrahi rezeksiyonu karşılaştırmıştır. 5 cm'den küçük soliter HSK'si olan 180 hasta ile yapılan bir çalışmada 1, 2, 3 veya 4 yıllık genel veya hastalığa özgü sağkalım açısından anlamlı bir fark izlenmedi (223).

Genel olarak, çok erken veya erken evre HSK'li hastalarda cerrahi veya termal ablasyonun yapılması gerektiği konusunda fikir birliği mevcuttur. Cerrahi adaylarında RFA ve cerrahi birincil tedavi olarak değerlendiren verilerin çoğu, genel mortalitede önemli bir fark göstermez. Bununla birlikte, birden fazla çalışmadan elde edilen karmaşık sonuçlar, ablasyon ile muhtemelen daha yüksek intrahepatik nüks oranları olduğundan bahsetmektedir. Bu sebeple düşük riskli hastalarda rezeksiyon tercih edilen tedavi olmaktadır. Bu tedavilerin rölatif yararlarını ve zararlarını belirlemek için cerrahi ve termal ablasyonu karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (220).

MWA, tipik olarak 915 MHz veya 2,45 GHz frekanslarını kullanarak, tümör tedavisi için bir anten probundan elektromanyetik radyasyon yayar. Prob ucunun etrafında yüksek enerji konsantrasyonu oluşturulur ve dokular içindeki sürtünmeden ısı üretmek için su moleküllerini titreştirir. Su moleküllerinin uyarılması, RFA'ya kıyasla daha büyük bir yarıçap boyunca gerçekleşir, daha hızlı ve homojen bir ısınmaya neden olur. MWA, pasif doku ısı iletimine daha az dayandığından, MWA zonları RFA'ya kıyasla soğutucu etkilere daha az duyarlıdır. Mikrodalgaların bu fiziksel özelliği nedeniyle kömürleşme ve buharlaşma da daha az önemlidir. Mikrodalgaların penetrasyon derinliği, kullanılan frekansa bağlıdır. 915 MHz probalar daha büyük ablasyon zonları sağlar ancak daha düşük enerji yoğunluğuna sebep olur. Daha yeni, ikinci jenerasyon MWA sistemleri, RFA teknolojisinden daha hızlı, daha sıcak ve daha büyük ablasyon zonu (5 cm'den büyük olabilir) üretebilir (220).

Kriyoablasyon, termal ablasyon yöntemlerinden birisidir. Bu yöntemde -140 °C'ye kadar hızlı soğumaya neden olmak için probun distal ucundaki gazın hızlı genişmesini kullanır. -40 °C'den düşük sıcaklıklar sitotoksiktir ve hücre ölümüne yol açan intrasellüler ve intravasküler buz kristalleri oluşturmak için hızlı dondurma/çözülme döngülerini kullanılır. Kriyoablasyon, hepatik tümör ablasyonu için yaygın olarak kullanılmamıştır. Çünkü RFA'ya kıyasla daha yüksek komplikasyon oranı mevcuttur. Hemoraji, biliyer yaralanma ve "kriyoşok" denilen masif sitokin salınımı ve multiorgan yetmezliği ile karakterize ciddi sistemik reaksiyonlara neden olabilir (220).

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), multipl ultrason dalgasını 3 boyutlu bir odak noktasında hassas bir şekilde odaklamak için MRG'yi kullanan noninvazif bir tekniktir. Bu odak noktası, kaynağın parametrelerine bağlı olarak tipik olarak 1 ila 5 mm çapında ve 10 ila 50 mm uzunluğunda ölçüm yapar. HIFU, komşu parankim ve yapıları korurken, hedef dokuda hipertermi ve akustik kavitasyon kombinasyonundan oluşan koagülasyon nekrozuna neden olur. HIFU'nun sınırlayıcı dezavantajı kompleks kurulumudur (220).

Lazer ablasyon (LA), fiberoptik aplikatörler kullanılarak hedef dokuya lazer ışığı uygulanıp koagülasyon nekrozuna sebep olan, RFA veya MWA'dan çok daha az araştırılmış alternatif bir termal ablasyon tekniğidir. Lazerler, frekans ayarlanarak değiştirilebilen sınırlı enerji penetrasyonuna sahiptir ve diğer elektromanyetik tekniklere göre daha küçük ablasyon zonları oluşturur (224).

Lazer ablasyonunla ilgili daha az çalışma olmasına rağmen, bazı çalışmalarda RFA ile karşılaştırılabilir bir güvenlik ve etkinlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. 140 hastanın katıldığı, RFA ve LA karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, radyolojik yanıt, lokal progresyon süresi ve genel sağkalım açısından her iki yöntem arasında anlamlı bir fark izlenmedi (225).

Non-termal teknikler arasında kimyasal ablasyon ve irreversible elektroporasyon (IRE) bulunur. Her iki teknik de en çok vasküler yapılara veya santral safra kanallarına komşu tümörlerin tedavisinde faydalıdır. Bu tekniklerde ayrıca heat-sink (ısı emici) etki izlenmez (226).

Kimyasal ablasyon, kimyasalların doğrudan bir tümöre perkütan enjeksiyonudur, en yaygın olarak etanol kullanılır. Etanol enjeksiyonu hücrel dehidrasyona ve tümör nekrozu ile sonuçlanan protein denatürasyonuna neden olur (226). Kimyasalın tümör boyunca makul bir şekilde difüzyonu genellikle sağlanır ancak komplet ablasyon için tekrar enjeksiyonlar gerekir. Teknik ucuz, güvenli ve makul derecede etkilidir ancak yaygın olarak uygulanmamaktadır (227).

IRE, hücre zarına zarar vermek ve apoptoza neden olmak için dokuya kısa, tekrarlayan, yüksek voltajlı elektrik akımı uygulayan, paralel olarak yerleştirilmiş multipl prob kullanılan yeni, non-termal bir tekniktir (227). IRE termal etkilere dayanmadığından, bazı avantajları mevcuttur. Bunlar, komşu yapılara zarar verme olasılığının daha düşük olması ve santral safra kanallarına veya vasküler yapılara bitişik tümörleri tedavi etmek için kullanılabilmesidir. Tedaviye uyumsuzluğa sebep olabilecek multipl probun paralel yerleştirilmesini gerektiren teknik zorlukları mevcuttur. IRE ile ilgili verilerin kısıtlı olması sebebiyle HSK tedavisinde kullanımı sınırlıdır (220).

d. Transarteriyel Tedaviler

Küratif tedaviler HSK'nin sadece %30-40'ında uygulanabilir olması nedeniyle çoğu hasta lokal veya sistemik palyatif tedaviye ihtiyaç duyar (228). HSK hipervasküler bir tümördür ve vasküler beslenmesi %90-95 oranında hepatik arterden sağlanır. Normal karaciğer parankimi ise büyük oranda portal venden beslenir. Bu sebeple HSK'de transarteriyel tedaviyle tümörü besleyen damarı tıkmak ve olabildiğince normal karaciğer parankimini korumak amaçlanmaktadır (229).

Transarteriyel tedavi, dört alt gruba ayrılır. Bunlar arasında transarteriyel embolizasyon (TAE), konvansiyonel transarteriyel kemoembolizasyon (kTAKE), ilaç salınımlı mikrosferlerle TAKE (DEB-TAKE) ve selektif internal radyasyon tedavisi (SIRT, TARE) yer alır.

i) Transarteriyel Embolizasyon:

TAE, kemoterapötik ajan kullanmadan tümörü besleyen hepatik arter dalının total oklüzyonunu sağlamayı amaçlar. TAE sonucunda tümör nekrozu ortaya çıkar (230). TAE ilk defa 1976 yılında sol hepatik arterin selektif olarak gelfoam ile oklüzyonuyla uygulanmıştır (231).

Tümör damar oklüzyonu için kullanılan uygun embolik ajanlar gelfoam, lipiodol ve polivinil alkol partikülleridir. TAE'nin teknik yöntemleri, konvansiyonel kemoembolizasyona benzer. TAE komplikasyonları olarak postembolizasyon sendromları ve kolesistit ve pankreatit gibi hedef dışı embolizasyona bağlı durumlar izlenebilir (232).

ii) Konvansiyonel Transarteriyel Kemoembolizasyon

Konvansiyonel transarteriyel kemoembolizasyon (kTAKE), HSK için önde gelen tedavi seçeneklerinden biridir. BCLC kılavuzuna göre, kTAKE şu anda orta evredeki (BCLC B) HSK'li hastalar için standart tedavi yöntemidir. Küratif tedaviye uygun hastalarda (BCLC evre A), köprüleme (bridging) tedavi seçeneği olarak kTAKE yapılabilir. kTAKE HSK tedavisinin yanı sıra kolorektal,

meme kanseri ve nöroendokrin tümörler gibi malignitelerin karaciğer metastazının tedavisi için de kullanılan lökorejyonel kateter bazlı bir intraarteriyel tedavidir (233).

kTAKE, kemoterapötik ilaçların ve jelatin sünger (Gelfoam), parçalanabilir nişasta mikrosferleri, polivinil alkol (PVA) veya lipiodol gibi embolik ajanların eşzamanlı uygulanması esasına dayanır. Tüm embolik ajanların ortak özelliği, tümör lezyonları üzerindeki kemoterapötik etkinin zaman aralığını arttırmalarıdır. Yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanlar doksorubisin, epirubisin, mitomisin, sisplatin ve miriplanindir. ABD ve Avrupa'da doksorubisin, mitomisin ve sisplatin yaygın olarak kullanılırken, doksorubisin Asya'da en sık kullanılan kemoterapötik ajandır. Kemoterapötik ve embolik ajanların seçimi ve uygulama yöntemi merkezden merkeze değişmektedir. TAKE protokollerinin daha fazla standardizasyonuna ihtiyaç vardır. En yaygın olarak kullanılan yöntem, önce kemoterapötik ve embolik ajanların karışımı enjekte edilip ve ardından tümör dalında kan akışı durana kadar embolizan ajanın verilmesidir (233).

Lipiodol (Iodinated ethylesters of fatty acids of poppyseed oil, Guerbet, Roissy, France) haşhaş tohumundan yapılan iyotlu etil ester yapısında yağlı bir kontrast maddesidir. Hepatik artere enjeksiyonundan sonra Lipiodol, HSK'lerde Kupffer hücresi olmadığı için birikir ve haftalarca hatta aylarca kalabilir. Lipiodol ayrıca birçok grup tarafından HSK nodüllerini TAKE'den önce işaretlemek için ve takip BT taramalarında canlı tümör dokusunun bir göstergesi olarak kullanılır. Bir embolik ajan olarak yaygın olarak kullanılmasına rağmen, arteriyel oklüzyon üzerindeki etkisi daha hafiftir. Lipiodol'un ana kullanım amacı, kemoterapötik ajanlar için taşıyıcı olmasıdır (234).

Gelfoam sık kullanılan embolik ajanlardan bir diğeridir ve geçici arteriyel oklüzyona yol açar. Damarlarda rekanalizasyon izlenmesi nedeniyle erken ve multipl tekrar edilen TAKE'ye izin verir. Gelfoam boyutunun inhomojenitesi sebebiyle farklı damar seviyelerinde oklüzyona neden olur. Bu inhomojenite distal embolizasyon sorunu, Bu homojen olmayan distal embolizasyon sorunu,

non-sferik PVA partiküllerinde de ortaya çıkar. PVA partiküllerinin, Gelfoam'den farkı tümörün yarı kalıcı ya da kalıcı oklüzyonuna izin verir (235).

kTAKE yapılırken mümkün olduğu kadar sağlıklı karaciğer dokusunun korunması gerekmektedir. Selektif bir TAKE'nin, non-selektif bir TAKE'den daha iyi bir tümör devaskülarizasyonu sağlayabilmektedir. Selektif bir TAKE, kemoterapötik ajan miktarını ve total tümör nekrozuna yol açan TAKE seanslarının sayısını azaltmaktadır (234). kTAKE'de mümkünse, tüm karaciğer lobunun tedavisi yerine HSK nodülünün süperselektif tedavisi yapılmalıdır. HSK hastasını içeren bir çalışmada, selektif TAKE prosedürünün, tümörsüz bir sağkalım için tek önemli bağımsız faktör olduğu belirtilmiştir (236).

HSK'nin dual, parazitik neovaskülarizasyonunu dikkate almak çok önemlidir. Bu, arteriyel kan akımının embolize olmasına rağmen, tümör kenarındaki canlı tümör hücrelerinin izlenmesine neden olur. Başarılı bir TAKE tedavisinde, anjiyografide görünenden daha büyük bir HSK hacmini embolize edilmelidir. Tümör nüksünü önlemek için tümör sınırı embolize edilmelidir. Özellikle karaciğer kapsülüne yakın yerleşimli tümörlerde tedaviye tam yanıt alınamıyorsa tümörün ekstrahepatik arteriyel kan akımıyla dual kanlanması olabileceği düşünülmelidir (234).

Genel olarak birden fazla TAKE seansı (tek bir TAKE seansına kıyasla) kullanıldığında tümör yanıtında iyileşme olduğu kabul edilir. Monna ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada multipl kTAKE seanslarının tek bir TAKE seansına kıyasla bir yıl sonra sağkalım oranını %19'dan %59'a kadar artırabildiğini bildirmiştir (237). Ancak optimal TAKE seans sayısı hala bilinmemektedir. Ayrıca TAKE seansları arasındaki sürenin de ne kadar olması gerektiğiyle ilgili kesin bir bilgi yoktur (238).

Girişimsel tedaviden sonra, hastalar daha sonraki klinik gözleme alınır. Hastalar herhangi bir komplikasyon gelişmediği takdirde işlem günü taburcu edilebilirler. Hastaların çoğu ayakta tedavi görür ya da hastanede bir gece kalır. Komplikasyon durumunda uzun süreli hastanede kalış gerekebilir. Taburcu olmadan önce hastalar embolizasyon sonrası olası yan etkiler konusunda

bilgilendirilmelidir. Postembolizasyon sendromu kemoembolizasyonun en yaygın yan etkilerinden biridir ve karın ağrısı, hafif ateş yükselmesi, bulantı, kusma ve bazen yorgunluğu içerir. İşlem sırasında intravenöz analjezikler ve işlem sonrası oral analjezikler yeterli ağrı kontrolü sağlar. TAKE sonrası majör komplikasyon insidansı; karaciğer parankim nekrozu, dekompanse karaciğer sirozu, apse ve mortalite oranları %5,6 olarak bildirilmiştir (239).

TAKE'nin kontrendikasyonları Child-Pugh sınıf C, düzeltilemez koagülopati, total portal ven trombozu, zayıf karaciğer fonksiyonu, total bilirubin >3 mg/dL, ekstrahepatik metastazlar veya yüksek akımlı arterioportal veya arteriyovenöz şantların varlığıdır (234).

TAKE tedavisi genellikle 4-6 haftalık aralıklarla birden fazla prosedür gerektirir. Kemoembolizasyon sonuçlarını değerlendirmek için MRG ve BT kullanılır. Sonuçta kTAKE, HSK tedavisi için orta derecede invaziv, intraarteriyel bir yöntemdir. Orta evre HSK tedavisi, küratif olmaktan çok palyatif bir tedaviyi amaçlar (240).

iii) İlaç Salımlı Mikrosferlerle Transarteriyel Kemoembolizasyon (DEB-TAKE)

İlaç salımlı mikrosferler, HSK tedavisi için 2006 yılında tanımlanan bir tedavi yöntemidir. kTAKE'nin henüz tam olarak standardize edilmemiş teknik ve zamanlama dezavantajları vardır. kTAKE'de kullanılan lipiodol bazı hastalarda şiddetli ağrıya neden olabilir. DEB-TAKE, bu dezavantajların üstesinden gelmek, kalıcı embolizasyonu ve tümör selektif ilaç iletimini sağlamak için üretilmiştir. Mikrosferler, iyon değişimi veya absorpsiyon gibi mekanizmalar yoluyla çeşitli ilaçları yükleyebilir. Mikrosferler kateterler veya mikrokaterler aracılığıyla direkt hedef tümörlere infüze edildiğinde, kemoterapötik ajanlar uzun bir süre boyunca devamlı bir şekilde salınabilir (241). Bu yaklaşım yoluyla uygulanan kemoterapötik ajanlar, yalnızca tümör hücreleri için sitotoksik olmakla kalmaz, aynı zamanda iskemi ve tümör nekrozuna da neden olur. Ayrıca, DEB-TAKE sistemik konsantrasyonları yükseltmeden tümörlere yüksek konsantrasyonlarda

kemoterapötik ajanların verilmesiyle sonuçlanır. Bu nedenle, kTAKE ile ilişkili tipik yan etkiler DEB-TAKE kullanılarak azaltılabilir (242).

Ticari olarak birçok mikrosfer türü mevcuttur (Tablo-10) (242, 243). Klinik uygulamada en yaygın olarak kullanılan mikrosferler DC Bead (BTG, London, UK) ve HepaSphere'dir (Merit Medical, South Jordan, UT, USA). Diğer mikrosferler arasında Oncozene TANDEM (CeloNova BioSciences, Inc., San Antonio, TX, USA) ve LifePearl® (Terumo European Interventional Systems, Leuven, Belgium) bulunur. Hepsi negatif yüklüdür ve farklı kemoterapötik ajan türlerinin yüklenmesine izin verirler. Doksorubisin DEB-TAKE'de en sık kullanılan kemoterapötik ilaçtır ve bu dört mikrosfer tipinden herhangi birine yüklenebilir (243).

Aktif doksorubisin konsantrasyonlarının birkaç hafta boyunca hedef kanserli dokulara sürekli salınımı izlenmektedir. Mikrosfer infüzyonunun ilk birkaç saati içinde ilaç salımının başladığı ve hedef dokuda etkili nekroz için en az 1 ay sürdüğü belirtilmiştir (244). Ayrıca DEB-TAKE'den sonra doksorubisinin serum konsantrasyonlarının piki k-TAKE'dekinden önemli ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durum kemoterapötik ajan ve tümör hücreleri arasındaki etkileşim süresinin arttığını, ajanın plazma konsantrasyonunun azaldığını ve daha etkili tedavi ve daha az komplikasyon ile sonuçlandığını göstermektedir (245).

İlaç salınımlı mikrosferlerin farklı boyutları mevcuttur (Tablo-10). Büyük kalibreli mikroküreler (>300 µm) iskemiye neden olabilese de, bu durum kemoterapötik ajanın etkisini tam olarak göstermeden besleyici arterin erken embolizasyonu ile ilişkili olabilir. Erken arteriyel embolizasyon damara zarar verebilir, daha sonra tümöre yönelik tedaviyi önleyebilir ve hipoksi ile indüklenen neoanjiyogeneze neden olabilir (246).

Tablo-10: Mikrosfer Tipleri ve Boyutları (242, 243).

| Tip | Şirket | Yapısı | Mevcut Boyutlar(µm) |
|--------------------------------------|---|---|----------------------|
| DC Bead | BTG, London, UK | Sülfonat grupları ile modifiye edilmiş polivinil alkol hidrojel | 70-150 |
| | | | 100-300 |
| | | | 300-500 |
| | | | 500-700 |
| Hepasphere/ Qadrasphere | Merit Medikal, South Jordan, UT, USA | Polivinil alkol-ko-sodyum akrilat hidrojel | Kuru Durum |
| | | | 30-60 |
| | | | 50-100 |
| | | | 100-150 |
| | | | Hidrate durum |
| | | | 120-240 |
| | | | 200-400 |
| | | | 400-600 |
| | | | 600-800 |
| Oncozene/ Embozene TANDEM | CeloNova BioSciences, Inc., San Antonio, TX, USA | Sodyum polimetakrilattan yapılmış hidrojel çekirdek ve polibisfosfazen biyoyumlu dış kabuğu | Oncozene |
| | | | 40 ± 10 |
| | | | 75 ± 15 |
| | | | 100 ± 25 |
| | | | Embozene |
| | | | 40 |
| | | | 75 |
| | | | 100 |
| | | | 250 |
| | | | 400 |
| | | | 500 |
| | | | 700 |
| | | | 900 |
| LifePearl | Terumo European Interventional Systems, Leuven, Belgium | Polietilen glikol ve 3-sülfopropil akrilat hidrojel | 100 ± 25 |
| | | | 200 ± 50 |
| | | | 400 ± 50 |

Genel olarak, DEB-TAKE endikasyonları ve kontrendikasyonları kTAKE ile benzerdir. DEB-TAKE tedavisi tümörün boyutuna ve vaskülaritesine, tümör sayısına, lezyonun infiltratif olup olmadığına ve lezyonun çevre damarlara yayılıp yayılmadığına bağlıdır. DEB-TAKE kullanımıyla ilişkili diğer faktörler, karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları ve tedavi olasılığıdır. European Association for the Study of the Liver (EASL), karaciğer fonksiyonu korunmuş,

multinodüler lezyonları olan ancak vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılma kanıtı göstermeyen asemptomatik hastalarda birinci basamak tedavi olarak TAKE'yi önermektedir (Orta evre veya BCLC B) (218). Küratif tedavi gerektiren ancak cerrahi veya perkütan ablasyon için uygun olmayan hastalar için de TAKE uygun bir palyatif tedavidir (247). Ayrıca DEB-TAKE, daha ileri hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda ve ciddi post-embolik toksisitesi olması beklenen hastalarda kTAKE'den daha iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Karaciğer transplantasyonu, uygun şekilde seçilmiş HSK hastaları için küratif bir tedavi yöntemi olsa da, adayın beklemesini gerektiren bir donör karaciğeri hemen mevcut olmayabilir. Hem kTAKE hem de DEB-TAKE, iskemik tümör nekrozunu indükleyerek ve tümörün ilerlemesini engelleyerek, hastanın karaciğer transplantasyonu için morfolojik kriterleri karşıladığı süreyi uzatabilir ve aynı zamanda küratif tedavi potansiyelini artırabilir (246).

DEB-TAKE'de kesin kontraendikasyonlar; dekompanse karaciğer fonksiyonu, karaciğerin her iki lobunu da tutan yaygın tümör ve infiltratif HSK, teknik kontrendikasyonlar (örneğin tedavi edilemeyen arteriyovenöz fistül), kemoterapötik ilaca bağlı kontrendikasyonlar ve böbrek yetmezliğidir. Rölatif kontrendikasyonlar ise tümör boyutu ≥ 10 cm olması, bozulmuş organ fonksiyonunu içeren komorbiditeler, tedavi edilmemiş yüksek kanama riski olan varisler, safra kanalı tıkanıklığı ve kontrast ile ilgili kontrendikasyonlardır (246).

DEB-TAKE'nin ciddi komplikasyon oranları düşüktür ve HSK'li hastalar için güvenli bir prosedürdür. Bu komplikasyonlar ise hepatik yetmezlik veya enfarkt, karaciğer apsesi, tümör rüptürü, safra kanalı yaralanması, kolesistit, üst gastrointestinal kanama, plevral efüzyon, pulmoner emboli, dalak enfarktüsü ve spinal embolizasyondur (246). Buna karşın DEB-TAKE'nin minör komplikasyonları daha siktir ve çoğu postembolik sendromla ilişkilidir. Bu komplikasyonlar hastaların %30,2-67,6'sında görülür ve ateş, bulantı-kusma ve karın ağrısını içerir. Kemoterapötik ilaçlara bağlı tipik olarak yorgunluk, ateş, gastrointestinal semptomlar, nörolojik hasar, pulmoner ödem, kemik iliği baskılanması ve kardiyomiyopati gibi sistemik komplikasyonlar izlense de,

bunlar DEB-TAKE ile tedavi edilen hastalarda nadiren görülür (248). DEB-TAKE'nin karakteristik farmakokinetiğinin, kTAKE ile karşılaştırıldığında çok daha düşük sistemik doksorubisin konsantrasyonları ile sonuçlandığı görülmektedir (246).

Özellikle yakın zamanda yayınlanan çalışmalara göre DEB-TAKE ile tedavi edilen hastalarda 30 günlük mortalite oranları %0 ile %1,2 arasında değişmektedir(249).

DEB-TAKE ile yapılan çalışmalar, DEB-TAKE'nin HSK'li hastalarda etkinliğini ve kTAKE'nin dezavantajlarının üstesinden geldiğini göstermiştir (250). Bu nedenle DEB-TAKE bazı kurumlarda küratif tedavi için uygun olmayan hastalarda HSK tedavisinde kTAKE'ye göre birinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır. Orijinal bir araştırmada; DEB-TAKE, kemoterapötik ajanların sistemik dolaşıma geçişinin azalması nedeniyle kemoterapinin yan etkilerini azaltmaktadır. Ortalama 128 mg doksorubisin dozu (47-150 mg) ile iyi sonuçlar elde edildi ve doksorubisinin sistemik konsantrasyonları, DEB-TAKE ile tedavi edilen hastalarda, kTAKE ile tedavi edilenlere göre önemli ölçüde daha düşüktü (241). Benzer şekilde, kTAKE veya doksorubisin salınımlı HepaSphere mikroküreleri ile tedavi edilen, anrezektable HSK'li 30 hasta üzerinde yapılan prospektif tek kör, randomize faz II çalışmasında, doksorubisin salınımlı HepaSphere mikrosferlerinin kTAKE'den daha iyi bir toksisite profiline sahip olduğunu gösterilmiştir (251). 212 hastadan oluşan prospektif, randomize, tek kör faz II PRECISION V denemesi, DC Bead ile %51,6 ve k-TAKE ile %43,5 objektif yanıt oranları bildirmiştir. Bununla birlikte, DC Bead ile tedavi edilen hastalarda, embolizasyondan sonra tedaviyle ortaya çıkan komplikasyonların ve ciddi karaciğer toksisitesinin genel oranları, k-TAKE ile tedavi edilenlere göre daha düşüktü. Bu bulgular, iki yöntemin tedavi etkinliği açısından önemli ölçüde farklılık göstermemesine rağmen, DEB-TAKE'nin daha iyi tolere edildiğini ve tedavinin tekrarlanmasına izin verdiğini göstermektedir (250).

Sonuç olarak DEB-TAKE ve kTAKE yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda etkinlik açısından DEB-TAKE lehine istatistiksel olarak anlamlı bir

üstünlük gösterilmemiş olsa da, sistemik kemoterapi ile ilişkili toksisiteyi ortadan kaldırdığı için DEB-TAKE'nin daha tolere edilebilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir (246).

DC Bead

DC Bead (BTG, London, UK), biyolojik olarak uyumlu, hidrofilik, emilmeyen ve hassas şekilde kalibre edilmiş bir dizi hidrojel mikrosferlerden oluşan nispeten yeni bir embolizasyon sistemidir. DC Bead, yüksek su içerikli (%95) bir hidrojel oluşturmak için sülfonat gruplarıyla modifiye edilmiş polivinil alkolden üretilir. Hazırlama ve yükleme sırasında görselleştirmeye yardımcı olması için mavi renklidir. DC Bead'ı hazırlama, mikrosferlerin çapındaki ilk artışı belirleyen su karışımını ve ardından parçacıkların tekrar küçülmesini sağlayan doksorubisin ile yüklemeyi ifade eder. Boyut değişiklikleri daha büyük boncuklarda daha belirgindir, ancak her zaman %20'den azdır (252).

DC Bead, tümöre lokal, kontrollü, devamlı bir doksorubisin dozu vermek amacıyla malign, hipervaskülerize tümörlerin embolizasyonu için kullanılır. İlaçların boncuklara yüklenmesi, bir iyon değişim mekanizması aracılığıyla gerçekleştirilir ve aktif bir süreç olduğu gösterilmiştir. İlaç, boncuklar tarafından yüksek verimli bir şekilde (%99) sekestre edilir.(253).

Tek bir tedavi için maksimum doksorubisin dozu, kTAKE ile karşılaştırıldığında 150 mg olup yüksektir. Bu doz miktarı elde edilebilir. Çünkü DC Bead mikrosferleri yüksek dozlarda sitotoksik ilaç enjekte edildiğinde bile ilacın sistemik dolaşıma geçişini belirgin şekilde azaltır ve sistemik toksisiteyi sınırlar. Bununla birlikte, seçim bireysel hasta ve tümörle ilgili faktörlere bağlı olduğundan, dozla ilgili kesin bir kılavuz yoktur (246).

DC Bead, farklı kemoterapi ilaçlarını embolik mikrokürelere yüklemek için etkili bir tekniktir ve sitotoksik ilaçların farmakokinetiğinin kontrol edilmesini sağlar (246).

Hepasphere

HepaSphere (Merit Medical, South Jordan, UT, USA) biyoyumlu, emilmeyen, genişletilebilir ve yüklenebilir bir mikrosferlerdir. Kuru haldeyken

genişleyebilir ve bir kopolimer (sodyum akrilat alkol kopolimeri) oluşturmak üzere birleşen iki monomerden (vinil asetat ve metil akrilat) oluşur. Kuru mikrosfer, çevreleyen sıvıları absorbe etme özelliğine sahiptir ve bu durum sulu çözeltiliye maruz kaldığında şişme ile sonuçlanır. Parçacık boyutu kuru durumda tam olarak kalibre edilmiş olmasına rağmen, şişmiş parçacık yumuşaktır. Bu sayede mevcut mikrokaterlerin çoğundan kolayca iletilir ve damar duvarına uyum sağlar. HepaSphere özellikle diğer mikrosferlerden farklı olarak %80'e kadar komprese edilebilir (23).

In vitro çalışmalar, iyonik kontrast madde ile partikül çaplarının, kuru durumda orijinal çaplarından yaklaşık 2 ila 3,5 kat ve insan serumunda ise 4 kat daha büyük olduğunu göstermiştir. Bu boncukların insan serumunda biraz daha fazla genişlemesi, kıvrımlılığından bağımsız olarak damar lümeninin morfolojisine uyum sağlamalarına izin verir. Böylece arter duvarı ile partikülün kendisi arasında boşluk kalmaz ve kalıcı oklüzyon sağlanır (23).

HepaSphere ölçüsünün en küçük boyutu kuru halde 30–60 µm, salin içinde 166–242 µm, doksorubisin ile yüklemenden sonra 145–213 µm'dir. DC Beads gibi HepaSpheres, katyonik ilaç moleküllerinin tutulmasına izin veren anyonik polimerler içerir. Bu da mikrosferlerin çeşitli kemoterapötik ajanları taşımaya izin verir. Esas olarak HepaSphere mikrosferleri yüklendiği açıklanan ilaç doksorubisindir, ancak epirubisin, irinotekan ve oksaliplatin kullanımı da bildirilmiştir (246)

Doksorubisin yüklü HepaSphere ile birlikte yapılan DEB-TAKE, kTAKE ile karşılaştırıldığında ilaca daha az sistemik maruziyet izlenmektedir. HepaSphere kullanılan TAKE'nin uygulanabilir olduğu, iyi tolere edildiği ve iyi tümör yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tekrarlanan TAKE prosedürleri zorluk çekmeden yapılabilir. Klinik çalışmalar, HepaSphere'in objektif yanıt oranının DC Bead ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (21).

Embozene TANDEM

Embozen TANDEM mikrosferleri (CeloNova Biosciences, San Antonio, TX, USA), DEB-TAKE için olası seçeneklerden biri olabilecek, emilmeyen

polimetakrilat hidrojelidir. 50 mg/ml mikrosferlere kadar doksorubisin-HCl, idarubisin-HCl, epirubisin-HCl ve irinotekan-HCl yükleyebilen, sıkı kalibre edilmiş sferik DEB'lerin yeni bir boyutudur. Özellikle 2 ml'lik bir enjektöre 100 mg'a kadar ve 3 ml'lik bir enjektöre 150 mg'a kadar ilaç yüklenebilmektedir. Mikrosferin boyutları, ilaç yükleme ve depolama sırasında tipik olarak %5'ten az olacak şekilde sabit kalır (246).

Diğer DEB'lerden farklı olarak embozen TANDEM, güvenilir performanslar sağlamak için ilaç yüklemesinden sonra tipik olarak boyutunu korur. Kan akışını bloke etmeden ve kontrollü oranlarda ilacı salmadan önce orta/büyük (35-80 µm) arteriyollere nüfuz etmek üzere tasarlanmıştır (246).

iv. Selektif İnternal Radyasyon Terapi (SIRT, TARE)

BCLC B'de HSK için başka bir transarteriyel tedavi seçeneği de Yttrium-90 (Y90) radyoembolizasyonudur. Mikrokater aracıyla arteriyel sistemden yüksek dozda β ışınları Y90 mikrosferleri HSK lezyonlarına iletilir. Bu teknik brakiterapi ve embolizasyonun bir kombinasyonudur. Radyoembolizasyon, kTAKE ile aynı teknik prensibi kullanır. Randomize bir faz II çalışması, kTAKE ile tedavi edilenlere kıyasla SIRT ile tedavi edilen hastalarda progresyona kadar istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun bir süre gözlemlenmiştir. SIRT endikasyonları arasında diffüz HSK, diffüz non-hipervaskülerize HSK ve TAKE'ye yanıtız HSK yer alır (233). Ayrıca nodül sayısı fazla olması (>5) nedeniyle ya da her iki karaciğer lobunun diffüz etkilenmiş olmasından dolayı TAKE için zayıf aday olması ve portal ven oklüzyonu sebebiyle TAKE tedavisi alamayan hastalarda da radyoembolizasyonun faydalı olabileceği düşünülmektedir (254).

Y90, radyoembolizasyon için en yaygın izotoptur. 2,5 mm penetrasyona ve 64,2 saat yarı ömre sahip bir β- ışını yayan ajandır. Radyoembolizasyondan önce hazırlık arteriyografisi gereklidir. Bu arteriyografinin amacı, tümörü besleyen ana arteri ve partiküllerin ekstrahepatik yayılmasına yol açabilecek enjeksiyon yerine yakın herhangi bir arter olmadığını teyit ederek 90Y

mikrokürelerin nereye enjekte edileceğini belirlemektir. Hazırlık arteriyografisinde, ^{99m}Tc ($^{99m}\text{Tc-MAA}$) ile işaretlenmiş albümin partikülleri enjekte edilir. Sintigrafi ile ekstrahepatik gastrointestinal hiperaktivite bölgelerinin bulunmaması ve hepatopulmoner şantın düşük kalması durumunda hedeflenen doz hastaya verilir. SIRT sırasında mikrosferlerin seçici enjeksiyonu, söz konusu cihaza özgü özel bir dağıtım sistemi kullanılarak kapalı devre dağıtım yoluyla sağlanır. Normal karaciğer dokusuna veya başka bir yere yanlışlıkla doku hasarına yol açabilecek önemli bir reflü olmadığından emin olmak için mikrosfer iletimi sırasında anjiyografi kullanılarak yakın izleme önerilir. Düşük doku penetrasyonu nedeniyle SIRT, izolasyon gerektirmez. Sadece hastaların işlem sonrasında sınırlı radyokoruma ölçümlerinin yapılmasını gerektirir. SIRT'yi takiben, rezidüel tümörün değerlendirilmesi için kontrastlı BT veya MRG kullanılır. SIRT'nin sadece birkaç komplikasyon riski vardır. Ateş, bulantı, ağrı, yorgunluk ve iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlara neden olabilir. Mikrosferler hedef dışı organlara dağılırsa gastrointestinal sistemde pankreatit, kolesistit, ülserasyonlara ya da akciğerlerde radyasyona bağlı pnömoni gibi lokal inflamasyona neden olabilir (233). Radyoembolizasyonla ilgili 14 çalışmayı içeren bir metaanalizde HSK'nin %78 ila %89 arasında değişen yanıt oranları gösterilmiştir (255). SIRT'in diğer yöntemlere göre zorluğu ve maliyetinden dolayı kullanımı sınırlıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu çalışma öncesinde, Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05/01/2022 tarih ve 2022-1/22 sayılı kurul kararı ile onay alındı.

1) Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde Doksorubisin yüklü mikrosferlerle (Hepasphere; Merit Medical, South Jordan, UT, USA) transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE) tedavisi uygulanmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Tüm hastaların işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Bursa Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde tutulan kayıtlardan ve hastaların Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nde (MIA-MED) yer alan elektronik dosyalarından elde edildi. Görüntüleme bulguları ise departmanımızda iş istasyonlarında kayıtlı olan Centricity RIS-i Plus ve Centricity PACS (GE, Fairfield, Connecticut, USA) programları aracılığı ile değerlendirildi. Tüm hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (semptom, etiyoloji, komorbid hastalıklar vb.) özellikleri, laboratuvar parametreleri (AST, ALT, total bilirubin, albümin, PT, AFP) kaydedildi. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle (multifazik BT veya dinamik MR) işlem öncesi ve sonrasında kitlelerin boyutu, dağılımı, sayısı, kronik karaciğer hastalığı, portal ven trombozu ve asit varlığı değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Histopatolojik olarak HSK olduğu kanıtlanmış kitlesi olan 18 yaşından büyük hastalar
2. 30-60 µm'lık mikrosferlerle (Hepasphere; Merit Medical, South Jordan, UT, USA) DEB-TAKE işlemi yapılmış hastalar

3. DEB-TAKE işlemi öncesinde ve işlem sonrası takiplerinde multifazik BT ya da kontrastlı dinamik MR görüntüleri tam olan hastalar
4. BCLC evre B hastalar, transplantasyon listesinde bulunan ya da herhangi bir nedenle cerrahi rezeksiyon ya da lokal ablatif tedavi yapılamayan BCLC evre A hastalar
5. ECOG skoru 0 olan hastalar

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

1. Vasküler invazyon ya da ekstrahepatik yayılımı olan HSK tanılı hastalar (BCLC evre C)
2. Dekompanse sirozu olan hastalar (Child Pugh C)
3. HSK dışında başka bir aktif primer malignitesi olan hastalar
4. Belirlenen protokole uygun tedavi yapılan ancak takipleri olmayan hastalar
5. DEB-TAKE prosedüründen önce başka bir yöntemle HSK tedavisi yapılmış hastalar
6. TAKE işleminin ve doksurobisin tedavisinin kontrendike olduğu hastalar

Histopatolojik olarak HSK tanısı olan, çalışma kriterlerimize uyan ve 30-60 µm mikrosferlerle (Hepasphere; Merit Medical, South Jordan, UT, USA) transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE) tedavisi uygulanan 88 hasta çalışmaya dahil edildi.

2) İşlem Öncesi Değerlendirme

HSK tanısı almış ancak rezeksiyona ve ablasyon tedavisine uygun olmayan hastalar, transplantasyon için downstaging ya da bridging tedavisi planlanmış hastalar ve BCLC evre B tanılı HSK hastaları DEB-TAKE işlemi için girişimsel radyolojiye yönlendirilmiştir. Girişimsel radyoloji ünitesinde hastalar, DEB-TAKE işleminin endikasyon ve kontrendikasyonları göz önünde

bulundurularak klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmiş ve bu hastaların DEB-TAKE tedavisine uygun olup olmadığına karar verilmiştir. Bunun yanında aktif enfeksiyonu olan ve trombosit sayısı <50.000/ μ L olan hastaların işlemleri ertelenmiştir. Daha sonra optimal şartları sağlanan hastalarda DEB-TAKE işlemi gerçekleştirilmiştir.

3) Görüntüleme

Görüntüleme ilk DEB-TAKE seansından en geç 4-6 hafta öncesinde ve her DEB-TAKE seansından 4-8 hafta sonrasında multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) veya dinamik MRG ile yapıldı. Ayrıca DEB-TAKE tedavisi biten hastaların kontrolleri her 3-6 ayda bir MDBT veya dinamik MRG ile yapıldı.

128 kesitli Multidedektör BT cihazı (Somatem Definition AS, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) ile 5 mm kalınlığında ve 5 mm rekonstrüksiyon aralığında ince kesitlerde trifazik (arteriyel, portal ve denge) inceleme yapılmış hastaların görüntüleri değerlendirildi.

Ayrıca MRG'de 3,0 T (Achieva TX, Philips Healthcare, Netherlands) ve 1,5 T (Aera, Siemens, Erlangen, Germany) manyetizasyon gücüne sahip cihazlarla elde edilmiş imajlar değerlendirildi. MRG'de faz içi ve faz dışı görüntüleri barındıran dual eko sekansları, T2A yağ baskılı ve yağ baskısız imajlar, kontrastsız T1A imajlar ve hepatosit spesifik kontrastlı T1A imajlar mevcuttu. Kontrastlı T1A imajlarda arteriyel fazı (20.-35. sn), portal venöz fazı (60.-90. sn), denge fazını (3.-5.dk) ve hepatobiliyer fazı (20.dk) içeren görüntüler elde edildi.

4) Yanıt Değerlendirme ve Takip

Görüntülemenin HSK yönetiminde çok önemli bir rolü vardır. HSK tedavisinin etkinliği genellikle radyolojik olarak izlenir ve değerlendirilir. HSK'de tedaviye yanıt değerlendirilirken ilk olarak WHO (World Health Organization) ve RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri gibi morfolojik kriterler kullanıldı. Bu yöntemler sadece tümör boyutunu değerlendirirken, canlı

tümörle (viable tumor) ilgili ayrıntılı bilgi vermemektedir. Bununla birlikte TAKE, RFA gibi ileri tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması tedaviye yanıtı değerlendirmek için yeni yöntemlere ihtiyaç olduğunu gösterdi. Bunun sonucunda, EASL (European Association for the Study of the Liver) ve mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri gibi tümöre veya tedaviye özel fonksiyonel kriterler geliştirildi (256). Günümüzde canlı tümörü (viable tumor) değerlendirmedeki üstünlüğü sebebiyle mRECIST kriterleri, HSK'nin tedaviye yanıtını değerlendirmede kılavuz haline geldi (256, 257).

Bizim çalışmamızda da lokal yanıt değerlendirmesi, mRECIST kriterlerine göre yapıldı. mRECIST kriterlerinin önerdiği şekilde hedef lezyonlar olarak yalnızca iyi tanımlanmış, ölçülebilir, çapı 1 cm'den büyük ve arteriyel fazda tümöral kontrastlanma gösteren lezyonlar seçildi. mRECIST kriterlerine göre hedef lezyonların tedaviye yanıt değerlendirilmesi şu şekilde yapıldı (257).

Tam yanıt (TY): Tüm hedef lezyonların yok olması.

Parsiyel regresyon (PR): Hedef lezyonların tedavi öncesindeki en uzun çaplarının toplamında, tedavi sonrasında canlı tümör çaplarının toplamına göre en az %30'luk bir azalma olması.

Progresif Hastalık (PH): Hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamında en az %20 artış olması.

Stabil Hastalık (SH): Yukarıda belirtilen kategorilerin hiçbirine uymayan olgular.

Hedef dışı lezyonlar, sınırları belirsiz olan veya atipik kontrastlanma gösteren lezyonlardır. Hedef dışı lezyonların mRECIST kriterlerine göre değerlendirilmesi şu şekilde yapıldı (257).

Tam yanıt (TY): Hedef dışı lezyonların tamamının kaybolması

İnkomplet yanıt / Stabil hastalık (İY/SH): Hedef dışı lezyonda kontrastlanmanın devam etmesi

Progresif hastalık (PH): Hedef dışı lezyonlarda büyüme (hacimlerinde % 75 artış).

Yeni tespit edilen lezyonlar progresyon olarak kabul edildi. Bu lezyonların HSK olarak tanımlanması için çaplarının en az 1 cm olması ve multifazik BT ya da dinamik kontrastlı MRG'de HSK için tipik vasküler boyanma paterni göstermesi gerekmektedir. Tanımlanan özelliklere uymayan yeni lezyonlar ise takip edildi ve boyutlarında progresyon mevcutsa HSK nodülü olarak kabul edildi.

Genel yanıt değerlendirilmesi ise mRECIST kriterlerine göre hedef ve hedef dışı lezyonların, yeni lezyonların birlikte değerlendirilmesiyle yapıldı (Tablo-11) (257).

Tablo-11: mRECIST'e göre genel yanıt değerlendirilmesi (257).

| | Hedef lezyonlar | Hedef dışı lezyonlar | Yeni lezyonlar | Genel yanıt |
|---|--------------------|----------------------|----------------|-------------|
| 1 | TY | TY | Yok | TY |
| 2 | TY | TY yok, PH yok | Yok | PR |
| 3 | PR | PH yok | Yok | PR |
| 4 | SH | PH yok | Yok | SH |
| 5 | PH | Herhangi bir yanıt | Var/Yok | PH |
| 6 | Herhangi bir yanıt | PH | Var/Yok | PH |
| 7 | Herhangi bir yanıt | Herhangi bir yanıt | Var | PH |

TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık

Görüntüleme yöntemleriyle lokal yanıt değerlendirilmesi, son DEB-TAKE işleminden 4-8 hafta sonra yapıldı. Takipler her 3 ayda bir laboratuvar (karaciğer fonksiyonu ve tümör belirteci) sonuçları ve her 3-6 ayda bir görüntüleme yöntemleriyle yapıldı. Radyolojik görüntülerin değerlendirilmesi 5 ve 15 yıllık deneyime sahip iki radyolog tarafından gerçekleştirildi.

Klinik olarak tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için AFP seviyeleri, mRECIST'e göre görüntüleme sonuçları, progresyona kadar geçen süre (Time to progression: TTP), progresyonsuz sağkalım (Progression-free survival: PFS) ve genel sağkalım kullanıldı. Tedavi sonrasında transplantasyona giden hastalar sağkalım analizlerinden çıkartıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hiçbir hasta DEB-TAKE seansları sırasında sorafenib tedavisi almamıştı.

5) Yan Etkiler

Hasta dosyaları incelenerek National Cancer Institute (NCI) tarafından yayınlanan Toxicity Criteria for Adverse Events Version 5,0 (CTCAE v5,0) çizelgesine göre toksisite ve yan etki değerlendirildi (Tablo-12) (258). Bu amaçla hasta dosyalarında yer alan karın ağrısı, iştahsızlık gibi semptomların varlığı ve ateş değerleri CTCAE v5,0'a göre değerlendirildi. Her tedavi sonrasında incelenen albümin, total bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve kreatin değerleri kaydedildi.

Tablo-12: CTCAE v5,0'a göre yan etki derecelendirmesi

| Derece (Grade) | Yan etki |
|-------------------|---|
| 1 | Hafif; asemptomatik ya da hafif semptomlar, girişim gerektirmeyen klinik ya da tanısal gözlemler. |
| 2 | Orta; minimal, lokal ya da invaziv olmayan girişim gerektiren; yaşla uyumlu enstrümantal günlük yaşam aktivitelerini (yemek hazırlama, alışveriş, telefon kullanma, para idaresi vs.) sınırlayan |
| 3 | Ağır ya da ciddi ancak acil olarak hayatı tehdit etmeyen; hospitalizasyon ya da hospitalizasyonun uzamasını gerektiren, engelleyici, günlük yaşam aktivitelerini (banyo, giyinme, yemek yeme, tuvaleti kullanma, ilaçlarını alma, yatak dışında zaman geçirme) sınırlayan |
| 4 | Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil girişim gerektiren durumlar |
| 5 | Ölüm |

6) DEB-TAKE Tekniği

Lokal saha temizliği ve lokal anestezi işleminden sonra ultrasonografi eşliğinde Seldinger tekniğiyle, bir kontrendikasyon olmadıkça sağ ana femoral arterden giriş yapıldı. Ana femoral artere 5 French (F) vasküler erişim kılıfı yerleştirilmesinden sonra anatomik değerlendirme ve tedavi stratejisini belirlemek için diyagnostik kateter ile abdominal aortografi yapıldı. Sonrasında Cobra ya da Simmons 1 kateterler ile çölyak trunkus ve süperior mezenterik arter anjiyografileri yapıldı. Diyagnostik anjiyografiler sonrasında koaksiyel

yöntemle 5F diagnostik kateter içerisinden 1,8-2,7F hidrofilik mikrokater ve 0,014" mikro kılavuz tel kullanılarak süperselektif arteryografi yapıldı. Tümörün vaskülarizasyonu ayrıntılı olarak değerlendirildi. Değerlendirme sonrasında tümörün besleyici arterinden hazırlanan doksorubisin yüklü Hepasphere mikrosferleri verildi. DEB-TAKE işlemine mikrokaterden stagnasyon olana kadar devam edildi. Sonrasında diyagnostik kataterden kontrol anjiyografiler elde olundu.

HepaSphere (Merit Medical, South Jordan, UT, USA), Avrupa'da hepatik embolizasyon ve kemoembolizasyon için onay almış, genişleyebilen, polivinil alkol-sodyum akrilat kopolimer yapıda mikrosferlerdir. Kuru çapı 30-60 µm olan Hepasphere, fizyolojik salin çözeltisi veya noniyonik (izotonik) kontrast madde ile rehidrate edildiğinde boyutunun 4 katına kadar genişleyebilir. Mikrosferler negatif yüklüdür (anyonik polimer), doksorubisin gibi pozitif yüklü ilaçlarla güçlü etkileşim sağlar (245).

Hepasphere'in hazırlanması nispeten basittir. Hazırlık aşamasında, her bir HepaSphere 30-60 µm şişesi, 20 ml normal salin içinde seyreltilmiş 50 mg doksorubisin ile yüklendi. Yükleme, tavsiye edildiği şekilde 2 adımda gerçekleştirildi (245). İlk olarak 10 ml doksorubisin çözeltisi HepaSphere şişesine ilave edildi ve 10 dakika boyunca sık sık çalkalandı ve ardından kalan 10 ml eklendi. Şişe, doksorubisinin iyonik bağlanmasını tamamlamak için 1 saat boyunca periyodik olarak çalkalandı. Yükleme periyodundan sonra, tüm süpernatant dışarı alındı ve enjeksiyon için nihai süspansiyonu oluşturmak üzere salinle (50:50) seyreltilmiş eşit miktarda noniyonik kontrast madde eklendi (245).

Her bir TAKE seansında kitlenin boyutuna, yayılımına ve vaskülaritesine bağlı olarak 50-100 mg doksorubisin ve 1-2 şişe hepasphere 30-60 µm mikrosfer kullanıldı.

Hastalarımıza işlemden önce profilaktik antibiyotik tedavisi ya da postembolizasyon sendromunu önlemek için herhangi bir tedavi verilmedi. İşlem sonrasında postembolizasyon sendromu gelişen hastaların semptomlarına bağlı olarak antiemetik ya da analjezik ilaçlar verildi.

7) İstatistiksel Değerlendirme:

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtildi. Bağımsız iki grup karęılařtırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi, normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı örneklemlerin karęılařtırılmasında Wilcoxon İşaret sıra testi kullanıldı. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karęılařtırma testlerinden Bonferroni testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak Log-rank testi ile yapıldı. Sağkalımı etkileyen faktörler ise "Cox proportional hazard" regresyon modeli ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlendi. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapıldı.

BULGULAR

1) Hasta Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 88 olgunun 74'ü (%84,1) erkek, 14'ü (%15,9) kadındı. Hastaların ortanca (medyan) yaşı 66 (minimum: 22, maksimum: 83) idi.

Etiyolojik etkenler arasında hastaların 49'unda (%55,7) HBV, 12'sinde (%13,6) HCV, 8'inde (%9,1) diğer nedenler (NASH, alkol, PBS gibi) saptandı. 19 hastanın (%21,6) etiyojisi ise bilinmiyordu (kriptojenik). 49 hastada (%55,7) komorbid hastalık izlenmezken, 39 hastada (%44,3) Tip 2 DM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıklar bulunmaktaydı. Hastaların 71'inde (%80,7) kronik karaciğer hastalığı izlendi. Hastaların 58'i (%65,9) Child Pugh evrelemesine göre evre A, 30'u (%34,1) ise evre B idi. 74 hasta (%84,1) BCLC sınıflamasına göre evre B olarak sınıflandırıldı. 14 hasta (%15,9) evre A olup cerrahi rezeksiyon ve ablatif tedavilere uygun değildi. Okuda sınıflamasına göre 55 hasta (%62,5) evre I, 33 hasta (%37,5) evre II idi. İşlem öncesinde serum alfa fetoprotein düzeyi > 400 ng/mL olan 25 (%28,4) hasta vardı.

Karaciğer loblarına göre hedef lezyonlar; 48 hastada (%54,5) sağ lobda, 30 hastada (%34,1) bilobar ve 10 hastada (%11,4) sol lobda izlendi. 51 hastada (%57,9) birden fazla karaciğer lezyonu, 37 hastada (%42,1) tek karaciğer lezyonu vardı. Karaciğerdeki en büyük lezyonun medyan çapı 60 mm (20-150) ölçüldü ve 59 hastada (%67) karaciğerdeki en büyük lezyonun çapı 50 mm'den büyüktü.

Demografik parametreler, klinik özellikler ve tümör özellikleri Tablo-13'te listelenmiş ve özetlenmiştir.

Tablo-13: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

| | | Sayı (%) |
|---|-------------------------------|-----------------|
| Yaş (yıl) ¹ | 66,0 (22,0-83,0) | |
| Cinsiyet | Erkek | 74 (%84,1) |
| | Kadın | 14 (%15,9) |
| Yaşam durumu | Sağ | 30 (%34,1) |
| | Ölü | 58 (%65,9) |
| Etiyoloji | HBV | 49 (%55,7) |
| | HCV | 12 (%13,6) |
| | Kriptojenik | 19 (%21,6) |
| | Diğer(NASH, alkol, PBS gibi) | 8 (%9,1) |
| Komorbidite (Tip 2 DM, HT, KAH vs) | Yok | 49 (%55,7) |
| | Var | 39 (%44,3) |
| Kronik karaciğer hastalığı | Yok | 17 (%19,3) |
| | Var | 71 (%80,7) |
| DEB-TAKE sonrası tx öyküsü | Yok | 71 (%80,7) |
| | Var | 17 (%19,3) |
| Asit | Yok | 63 (%71,6) |
| | Hafif var | 20 (%22,7) |
| | Şiddetli var | 5 (%5,7) |
| Child-Pugh sınıflaması | Evre A | 58 (%65,9) |
| | Evre B | 30 (%34,1) |
| BCLC evresi | Evre A | 14 (%15,9) |
| | Evre B | 74 (%84,1) |
| Okuda evresi | Evre I | 55 (%62,5) |
| | Evre II | 33 (%37,5) |
| CLIP skoru | CLIP 0 | 14 (%15,9) |
| | CLIP 1 | 33 (%37,5) |
| | CLIP 2 | 30 (%34,1) |
| | CLIP 3 | 9 (%10,2) |
| | CLIP 4 | 2 (%2,3) |
| AFP | <400 | 63 (%71,6) |
| | >400 | 25 (%28,4) |
| Tümör lokalizasyonu | Sol | 10 (%11,4) |
| | Bilobar | 30 (%34,1) |
| | Sağ | 48 (%54,5) |
| Tümör sayısı | Tek lezyon | 37 (%42,1) |
| | 2-3 adet lezyon | 31 (%35,2) |
| | Multinodüler (>3) | 20 (%22,7) |
| En büyük lezyonun çapı | <50 mm | 29 (%33,0) |
| | >50 mm | 59 (%67,0) |
| En büyük lezyonun boyutu (mm) ¹ | 60 (20-150) | |

¹ Medyan (minimum-maksimum).

HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü, NASH: Nonalkolik Hepatosteatoz, PBS: Primer Biliyer Siroz, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, tx: transplant, BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer, CLIP: Cancer of the Liver Italian Program, AFP: Alfa Fetoprotein.

BCLC evre A ve evre B arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda, tedavi öncesinde karaciğerdeki en büyük lezyon çapının, beklenildiği gibi evre B'de anlamlı fazla olduğu görüldü [ortanca 70 mm (20-150) vs ortanca 31 (21-45); p<0,001]. Ayrıca 1.TAKE sonrasında yapılan değerlendirmede, elde edilen tam yanıt (TY) oranı BCLC evre A'da evre B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p=0,036). Diğer klinik ve tümöral özelliklerde ise her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-14).

Tablo-14: Tedavi öncesinde klinik ve tümöral özelliklerin karşılaştırılması

| Hasta özellikleri | BCLC A (n=14) | BCLC B (n=74) | P değeri |
|---|---------------|---------------|------------------|
| Yaş (yıl) ¹ | 64,5(22-81) | 66(29-83) | 0,407 |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 11(%78,5) | 63 (%85,1) | 0,690 |
| Kadın | 3 (%21,4) | 11(%14,9) | |
| Etiyoloji | | | |
| HBV | 7 (%50) | 42 (%56,8) | 0,906 |
| HCV | 2 (%14,3) | 10 (%13,5) | |
| Kriptojenik | 4 (%28,6) | 15 (%20,3) | |
| Diğer (NASH, Alkol, PBS gibi.) | 1 (%7,1) | 7 (%9,5) | |
| Komorbidite (Tip 2 DM, HT) | | | |
| Yok | 9 (%64,3) | 40 (%54,1) | 0,480 |
| Var | 5 (%35,7) | 34 (%45,9) | |
| Child Pugh Sınıflaması | | | |
| A | 7(%50) | 51 (%68,9) | 0,221 |
| B | 7(%50) | 23 (%31,1) | |
| Tümör lokalizasyonu | | | |
| Unilobar | 10 (%71,4) | 48(%64,9) | 0,764 |
| Bilobar | 4 (%28,6) | 26 (%35,1) | |
| En büyük lezyonun çapı (mm) ¹ | 31(21-45) | 70(20-150) | <0,001 |
| Tümör sayısı | | | |
| 1 lezyon | 8 (%57,1) | 29 (%39,2) | 0,212 |
| >1 lezyon | 6 (%42,9) | 45 (%60,8) | |
| AFP | | | |
| >400 | 10 (%71,4) | 53 (%71,6) | 0,754 |
| <400 | 4 (%28,6) | 21 (%28,4) | |
| 1.TAKE sonrası TY | 3 (%21,4) | 3 (%4,1) | 0,036 |

¹ Ortanca (minimum-maksimum).

TY: Tam Yanıt.

Not: Sayısal değerlerin yanında parantez içinde yüzdeleri verilmiştir. İki grup karşılaştırması için ki-kare ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı.

2) DEB-TAKE seansları

Bu çalışmada Hepasphere mikrosferleriyle toplam 134 seans DEB-TAKE işlemi yapılmış 88 hasta değerlendirildi. Hasta başına ortalama 1,52 işlem yapılmış olup hastaların 54'üne (%61,4) tek seans, 22'sine (%25,0) iki seans, 12'sine (%13,6) 3 seans işlem gerçekleştirilmiştir. Hiçbir hastada DEB-TAKE işlemi esnasında Hepasphere 30-60 µm mikrosferleri dışında ek embolik materyal kullanılmadı. Hastaların hastanede kalış süresi ortalama 1 gündü.

3) Yan etkiler

Yan etki değerlendirmesi hasta dosyaları taranarak yapıldı. Derece 4 veya 5 advers etki yoktu ve 30 günlük mortalite %0 idi. 20 hastada (%22,7) postembolizasyon sendromuna bağlı ateş, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi semptomlarla giden minör komplikasyonlar mevcuttu. Postembolizasyon sendromu görülen hastalarda bu semptomlar analjezik ve antiemetik tedavilerle gerilemiştir.

4) Tedavi Yanıtı

Her DEB-TAKE prosedüründen 4-8 hafta sonra multifazik BT ya da dinamik kontrastlı MRG ile elde olunmuş radyolojik görüntüler kullanılarak mRECIST kriterlerine göre tedavi yanıtı değerlendirildi.

1. TAKE seansı sonrasında 48 hastada (%54,5) PR, 2. seans sonrasında 13 hastada (%36,1) SH ve 3. seans sonrasında ise 8 hastada (%61,5) PH izlendi. 3.seans sonrasında hiçbir hastada TY izlenmedi (Tablo-15).

Hastaların TAKE prosedürleri öncesindeki görüntüleme bulguları ile son yapılan TAKE işleminden 4-8 hafta sonrasındaki görüntüleme bulguları mRECIST kriterlerine göre karşılaştırılarak lokal yanıt değerlendirmesi yapıldı. Buna göre 8 hastada (%9,1) TY, 42 hastada (%47,8) PR, 10 hastada (%11,3) SH ve 28 hastada (%31,8) PH izlendi (Tablo-15). 50 hastada (%56,9) objektif yanıt (TY+PR) izlendi. Hastalık kontrol oranı (TY+PR+SH) %68,2 olarak bulundu.

1. DEB-TAKE seansı sonrasında objektif yanıt ve hastalık kontrol oranları sırasıyla %61,3 ve %78,4 bulundu.

Tablo-15: mRECIST kriterlerine göre her DEB-TAKE seansından sonra tedavi yanıtının ve son DEB-TAKE seansından sonra lokal yanıtın değerlendirilmesi

| DEB-TAKE | Objektif Yanıt | | Non-objektif yanıt | | Total |
|--------------------------------|----------------|------------|--------------------|------------|-------|
| | TY | PR | SH | PH | |
| 1. seans sonrası değerlendirme | 6 (%6,8) | 48 (%54,5) | 15 (%17,1) | 19 (%21,6) | 88 |
| 2. seans sonrası değerlendirme | 2 (%5,6) | 9 (%25,0) | 13 (%36,1) | 12 (%33,3) | 36 |
| 3. seans sonrası değerlendirme | 0 (%0) | 4(%30,7) | 1(%7,6) | 8 (%61,5) | 13 |
| Lokal yanıt | 8 (%9,1) | 42 (%47,8) | 10 (%11,3) | 28 (%31,8) | 88 |

TY: Tam Yanıt, PR: Parsiyel Regresyon, SH: Stabil Hastalık, PH: Progresif Hastalık

5) Biyokimyasal Parametreler

DEB-TAKE tedavisi öncesinde ve tedaviden 1 ay sonrasındaki biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında ALT, AST, ALP, trombosit sayısı ve total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

İşlem öncesinde medyan-ortanca AFP değeri 43 (2-80000) ng/dl, işlem sonrasında 1.ayda 11(1-80000) ng/ml idi. DEB-TAKE prosedüründen 1 ay sonra AFP değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0,001$) (Tablo-16).

Tablo-16: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

| | DEB-TAKE öncesi Medyan(min-maks) | DEB-TAKE sonrası 1.ay Medyan(min-maks) | Z | P değeri |
|------------------------|-------------------------------------|---|--------|------------------|
| AFP | 43 (2-80000) | 11 (1-80000) | -3,754 | <0,001 |
| ALT | 31 (15-100) | 30 (16-330) | -1,303 | 0,193 |
| AST | 35,5 (19-105) | 35 (20-250) | -1,393 | 0,164 |
| ALP | 70 (57-320) | 72 (55-310) | -1,54 | 0,124 |
| Trombosit sayısı (bin) | 192 (60-630) | 196,5 (50-640) | -0,995 | 0,320 |
| Total bilirubin | 1,0 (0,60-2,6) | 1,1 (0,7-3,2) | -1,908 | 0,056 |

AFP: Alfa Fetoprotein, ALT: Alanin Amonotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz

Not: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

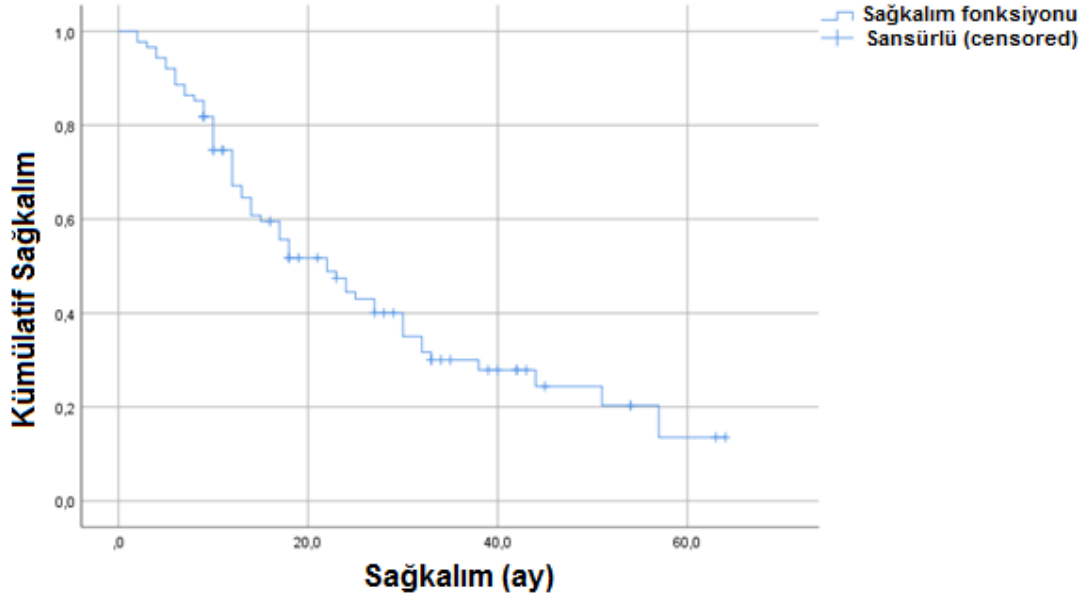
6) DEB-TAKE sonrası tedavi

DEB-TAKE tedavisinden sonra 17 hastaya ortotopik karaciğer nakli (OLT) yapılmıştır. Bu hastaların 6'sında (%35,3) bridging (köprüleme) tedavisi ve Milan kriterlerinin dışında kalan 11 hastada (%64,7) ise downstaging (evre azaltama) tedavisi için 1 seans Hepasphere 30-60 µm mikrosferleriyle DEB-TAKE işlemi uygulanmıştır. Transplant öncesinde tüm hastalar Milan kriterlerini karşılıyordu. Transplantasyon yapılan hastalarda DEB-TAKE işleminden sonra OLT'ye kadar geçen ortalama süre 24 hafta (4-60 hafta) idi. Transplantasyon sonrası ortalama takip süresi 30,6 aydır (9-64 ay).

7) Hepasphere Mikrosferleri ile yapılan DEB-TAKE ve Sağkalım

Medyan takip süresi 17 aydı (2-64 ay). Çalışma bitim tarihinde 58 hasta (%65,9) ölmüştü, 30 olgu (%34,1) hayattaydı ve takiplerine devam etmekteydi. 6 aylık, 1, 2, 3 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %86, %70,2, %40,2, %19,7 ve %14,7 idi.

Transplantasyon yapılan hastaların sağkalımı etkileyeceği düşünüldüğü için sağkalım analizlerinde DEB-TAKE tedavisi sonrası nakile giden hastalar çıkartıldı. DEB-TAKE tedavisi sonrasında Sorafenib tedavisi uygulanmış 2 hasta da 3 ay içerisinde öldüğü için sağkalım analizlerine dahil edildi. Buna göre toplam 71 hastanın medyan (ortanca) genel sağkalımı 17 ay (%95 güven aralığı, 10,3-23,7) olarak bulundu (Şekil-3). BCLC evresine göre sağkalım ise BCLC evre A'da 17 ay (%95 güven aralığı, 0-34,2) ve BCLC evre B'de 18 ay (%95 güven aralığı, 10,9-25,1) olup sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,369).



Şekil-3: Genel sağkalım analizi.

Genel sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmak için yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde etiyoloji ($p=0,024$), Child Pugh sınıflaması ($p=0,016$), CLIP skoru ($p=0,006$), TAKE seans sayısı ($p=0,002$) ve işlem öncesi serum AFP değeri ($p=0,016$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizle seçilen klinik değişkenler üzerinde Cox regresyon modelini kullanan çok değişkenli sağkalım analizinde Child Pugh sınıflaması (B vs A) (HR: 3,5; %95 GA, 1,232-10,108 $p=0,019$), TAKE seans sayısı (1 vs >1) (HR: 2,95; %95 GA, 1,443-6,028 $p=0,003$) ve işlem öncesi serum AFP değerinin (400+ vs <400) (HR:2,98; %95 GA, 1,152-7,717 $p=0,024$) sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi (Tablo-17).

Hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı (PFS) 8 ay (%95 güven aralığı, 5,8-10,2) olarak bulundu. PFS, BCLC evre A'da 14 ay (%95 güven aralığı, 9,9 -18,1) ve BCLC Evre B'de 8 ay (%95 güven aralığı, 6,4-9,5) olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil ancak kritik değere yakındır ($p=0,055$). Ayrıca çalışmamızda 6 aylık PFS oranı %61,0 bulundu.

Medyan progresyona kadar geçen süre (TTP) BCLC evre A için 12 ay (2-14), evre B için 6 ay (1-13) iken tüm hastalarda 6 ay (1-14) idi.

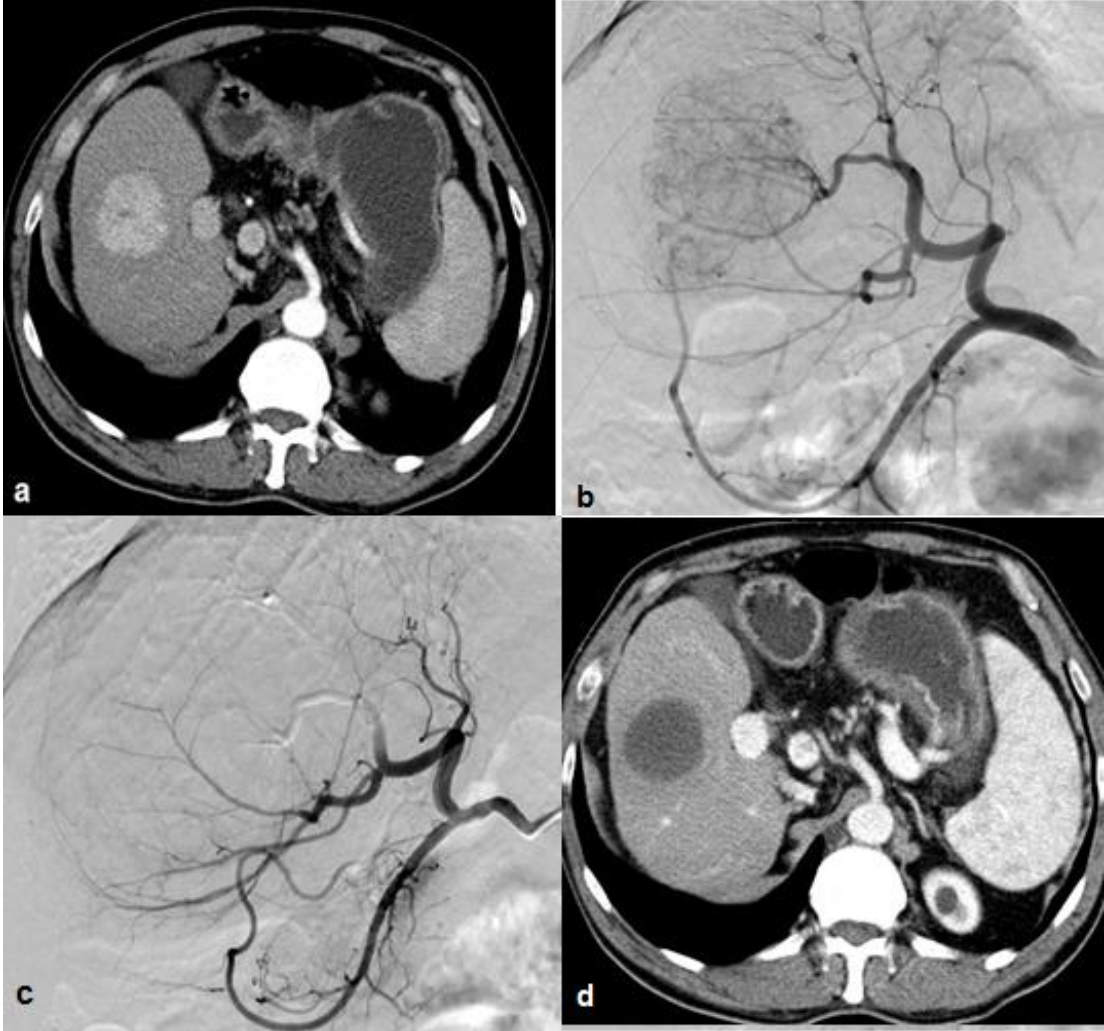
Tablo-17: Hepatoselüler Karsinom hastaları için genel sağkalımı gösteren tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

| | Tek değişkenli | | | | Çok değişkenli | | | |
|------------------------------|----------------|-----------|-----------|----------|----------------|-----------|-----------|--------------|
| | HR | 95% GA | | P değeri | HR | 95% GA | | P değeri |
| | | Alt sınır | Üst sınır | | | Alt sınır | Üst sınır | |
| Etiyoloji | | | | | | | | |
| HCV vs HBV | 0,355 | 0,144 | 0,873 | 0,024 | | | | |
| Diğer vs HBV | 0,590 | 0,203 | 1,721 | 0,334 | | | | |
| Total bilirubin | | | | | | | | |
| (15 + vs <15) | 1,719 | 0,962 | 3,073 | 0,068 | | | | |
| Child Pugh | | | | | | | | |
| (B vs A) | 2,016 | 1,142 | 3,566 | 0,016 | 3,529 | 1,232 | 10,108 | 0,019 |
| Okuda evre | | | | | | | | |
| (II vs I) | 1,491 | 0,848 | 2,622 | 0,166 | | | | |
| CLIP skoru | | | | | | | | |
| (2 vs 0) | 1,541 | 0,658 | 3,609 | 0,319 | | | | |
| (3 vs 0) | 2,048 | 0,764 | 5,493 | 0,154 | | | | |
| (4 vs 0) | 10,268 | 1,954 | 53,940 | 0,006 | | | | |
| DEB-TAKE seans sayısı | | | | | | | | |
| (1 vs >1) | 0,411 | 0,234 | 0,723 | 0,002 | 2,950 | 1,443 | 6,028 | 0,003 |
| Tümör sayısı | | | | | | | | |
| (multinodüler (>3) vs 1) | 1,875 | 0,963 | 3,651 | 0,064 | | | | |
| AFP | | | | | | | | |
| (400 + vs <400) | 2,620 | 1,475 | 4,651 | 0,001 | 2,982 | 1,152 | 7,717 | 0,024 |
| 1.TAKE sonrası yanıt | | | | | | | | |
| NOY vs OY | 0,524 | 0,300 | 0,914 | 0,023 | | | | |

HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, CLIP: Cancer of the Liver Italian Program, AFP: Alfa Fetoprotein, NOY: Nonobjektif Yanıt, OY: Objektif Yanıt

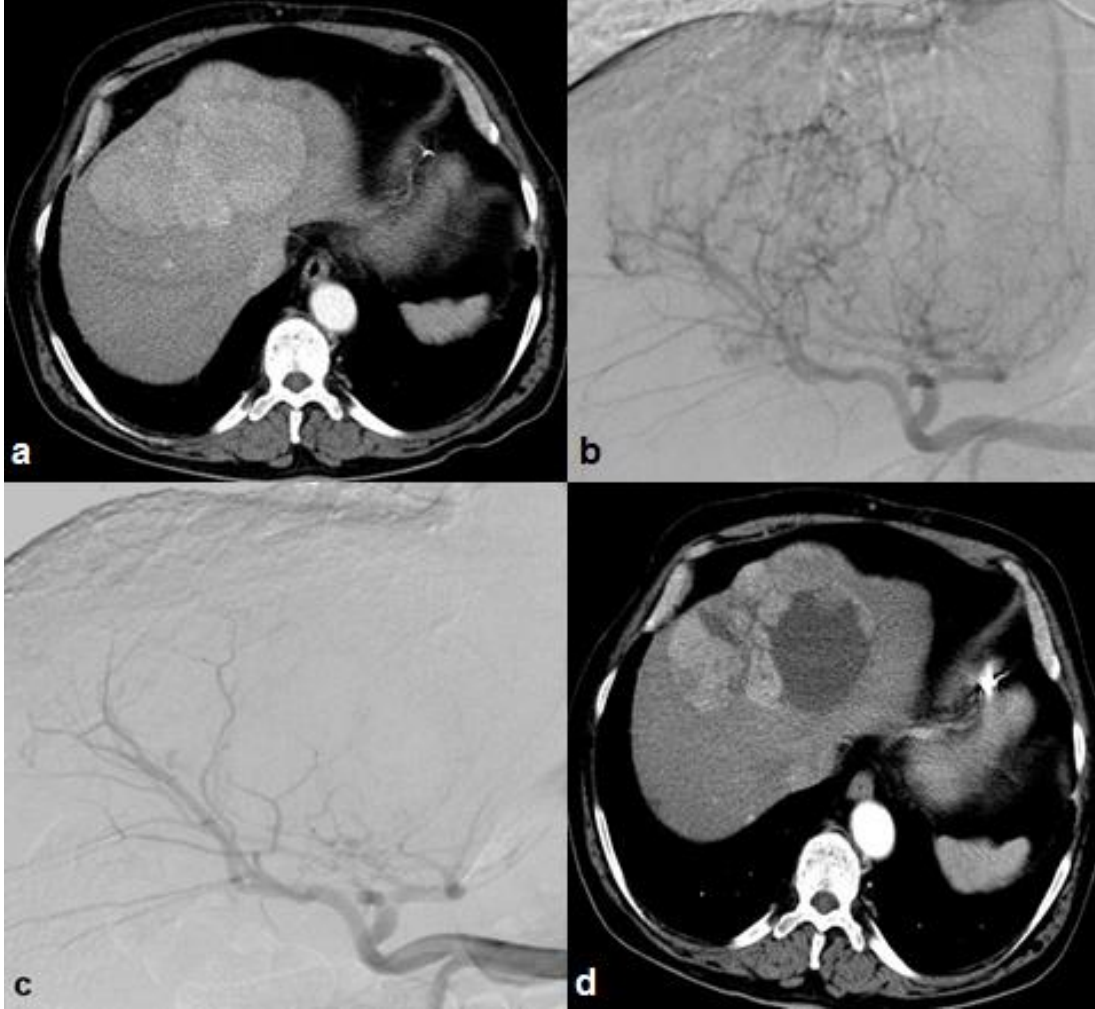
Not: Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi çalışıldı.

OLGU ÖRNEKLERİ



Şekil-4: 58 yaşında erkek, BCLC evre B HSK tanılı hastanın görüntüleme bulguları.

Şekil 4'te gösterildiği gibi işlem öncesi kontrastlı BT'de geç arteryel fazda (a) ve süperselektif anjiyografide (b) hipervasküler kitle izleniyor. DEB-TAKE işlemi sonrasında alınan kontrol anjiyografide (c) kitlenin vaskülaritesinin tamamen kaybolduğu görülüyor ve tedaviden 4 hafta sonra yapılan kontrastlı BT'de (d) mRECIST kriterlerine göre tedaviye tam yanıt izleniyor.



Şekil-5: 77 yaşında erkek, BCLC evre B HSK tanılı hastanın görüntüleme bulguları.

Şekil 5'te gösterildiği gibi işlem öncesi kontrastlı BT'de geç arteryel fazda (a) ve süperselektif anjiyografide (b) hipervasküler kitle izleniyor. DEB-TAKE tedavisi sonrasında alınan kontrol anjiyografide (c) kitlenin vaskülaritesinin tama yakın azaldığı görülüyor. Tedaviden 4 hafta sonra yapılan kontrastlı BT'de (d) mRECIST kriterlerine göre tedaviye parsiyel yanıt izleniyor.

TARTIŞMA

Primer karaciğer kanserleri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Primer karaciğer kanserlerinin de %70-90'ını hepatosellüler karsinom (HSK) oluşturmaktadır (259). Küratif tedaviye uygun HSK'yi saptamak için risk altındaki hastalarda sürveyans önerilir. Sürveyansa rağmen birçok hastaya tanı konulduğunda hastalık ileri evrededir ve bu hastalara ablasyon, cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu gibi küratif tedaviler uygulanamaz (13). Ayrıca, organ donörlerinin yetersizliği ve yüksek maliyetler, karaciğer transplantasyonunun uygulanmasını sınırlayarak HSK'lerde yeni tedavi stratejilerine yönelik talepleri artırmaktadır (246).

HSK sayısındaki artış konvansiyonel transarteryel kemoembolizasyon (kTAKE) ve ilaç salınımlı TAKE (DEB-TAKE) dahil olmak üzere, görüntü eşliğinde yapılan lokal emboloteraplere yönelimi artırmıştır. Bu prosedürler, genellikle hepatologlar, onkologlar, hepatobiliyer ve transplant cerrahları ve radyasyon onkologlarından oluşan multidisipliner bir ekibin desteğiyle girişimsel radyologlar tarafından gerçekleştirilir (260).

Yeni teknolojilere sahip emboloterapi teknikleri hepatik ve sistemik toksisiteyi en aza indirerek anrezektabl HSK'li hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını artırmaya izin verir (246).

Karaciğerin hepatik arter ve portal ven yoluyla çift vasküler beslenmesi vardır. Emboloterapilerin amacı, karaciğer malignitelerinin ağırlıklı olarak hepatik arterden beslenmesi sebebiyle, kemoterapötik ajanın direkt tümörü besleyen artere iletilmesini sağlamak ve esas olarak portal ven tarafından sağlanan sağlıklı karaciğer dokusunun korunmasına izin vermesidir (246).

kTAKE'de, tümörü besleyen vasküler yapının partiküller veya lipofilik embolik ajanlar ile embolizasyonu sitotoksik ajanın lokal enjeksiyonunu takip ederek iskemik tümör nekrozuna yol açar (13).

DEB-TAKE, kTAKE'nin sonuçlarını iyileştirmek ve yan etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (20). Bu prosedür iyonik bağlardan faydalanan ve aktif sekestrasyon yapabilen, ardından da kemoteröpatik ilacı hedef lezyon içinde yavaşça salabilen mikrosferleri kullanmaktadır (21). Antikanser ajanın bu öngörülebilir farmakokinetiği, HSK'lerin antineoplastik ilaca maruz kalmasını artırarak ve azalmış sistemik ilaç sirkülasyonu nedeniyle ilaç ilişkili toksisiteyi azaltarak, uygulanan dozun sıkı bir şekilde kontrol edilmesini sağlar (22). Ayrıca partiküllerin kullanımı, küçük damarların daha derin bir distal embolizasyonuna izin vererek, tümörü besleyen arterlerin kalıcı ve yüksek düzeyde selektif oklüzyonunu sağlar (23).

BCLC evresi, HSK'de en yaygın kullanılan evreleme sistemidir (177). BCLC evreleme sistemi hepatik fonksiyon durumu, tümör evresi ve hastanın performans durumu gibi değişkenleri kullanarak hastalığın evrelerini ayırt eder ve uygun birinci basamak tedavi stratejisi önerir (261).

DEB-TAKE'nin orta evre HSK hastalarında lokal kontrol sağlamak için güvenli ve etkili bir teknik olduğu kanıtlanmıştır (21, 250). Ayrıca ilaç salınımlı TAKE, karaciğer lezyonlarının tedavisi için endike olan kTAKE ile aynı klinik uygulamalara sahiptir (241).

DEB-TAKE, HSK tedavisinde etkili bir yöntemdir. Literatürde birçok çalışmada DEB-TAKE'nin kTAKE'ye etkinlik açısından üstünlüğü gösterilememiştir ancak DEB-TAKE'nin daha iyi tolere edildiği ve daha iyi bir güvenlik profili ile ilişkili olduğu görülmektedir (246).

DEB-TAKE transplant bekleme listesindeki hastalar için yaygın bir neoadjuvan tedavi yöntemidir (262). Dekervel ve arkadaşlarının (263) yaptığı çalışmada kemoembolizasyon tedavisi sonrasında 16 hastaya transplantasyon yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 17 hastaya DEB-TAKE tedavisi sonrasında transplantasyon yapılmıştır. 6 hastada bridging (köprüleme) tedavisi için DEB-TAKE işlemi yapılırken, 11 hastada downstaging (evre azaltma) tedavisi için DEB-TAKE işlemi uygulanmıştır.

Lammer ve arkadaşları (250), DEB-TAKE ve kTAKE tedavisinden sonra objektif yanıt oranlarını karşılaştırdığında, oranlar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirdi. Golfieri ve arkadaşları (264), iki yıllık sağkalım, yan etkiler ve tümör progresyonuna kadar geçen sürede iki grup arasında önemli farklılıklar izlenmediğini belirtti. Arabi ve arkadaşlarının (265) çalışmasında ise DC Bead mikrosferleri ile yapılan DEB-TAKE grubunda daha iyi tolerans ve daha kısa hastanede kalış süresi gözlemlendi. Ancak iki tedavide, etkinlik ve sağkalım oranı açısından benzer sonuçlar bildirdi.

Literatürde bazı çalışmalarda ise ilaç salınımlı küçük çaplı partiküllerin daha büyük kalibreli partiküllere ve lipiodol ile yapılan k-TAKE'ye göre bazı avantajları olabileceği belirtilmiştir (251, 266, 267).

Padia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, daha düşük kalibreli partiküllerde, daha büyük kalibreli partiküllere göre daha az PES insidansı izlendiği bildirilmiştir (266). Küçük çaplı mikrosferler, büyük çaplılara göre daha fazla distal penetrasyon sağlamaktadır; buna bağlı olarak küçük çaplı mikrosferlerde distal embolizasyon izlenmektedir (268). Ayrıca küçük çaplı mikrosferlerde daha az komplikasyon görülmektedir. Bu da DEB-TAKE prosedürlerinde artık küçük boyutlu mikrosferlerin, büyük boyutlulara göre daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır (269)

Varela ve arkadaşları (267) doksorubisinin serum pik seviyesini DEB-TAKE tedavisinden sonra kTAKE'ye göre daha düşük bulmuştur. Bu da doksorubisinin hedef dokudaki yüksek konsantrasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bazı çalışmalarda da benzer bulgular izlenmektedir (245, 251).

kTAKE'de kemoterapötik ajanın lipiodol solüsyonundan hızlı bir şekilde salınması izlenir. DEB-TAKE ise kemoterapötik ajanın daha uzun süre yavaş ve sürekli salınmasına izin veren iyon değişiminden faydalanır. Bu sayede kemoterapötik ilaç ve tümör dokusu arasındaki etkileşim artarken, ilacın sistemik konsantrasyonu azaltılmış olur. Bunun sonucunda da ilacın tolere edilebilirliği arttırılmış olur (270).

Sottani ve arkadaşları (271) epirubisin yüklü Hepasphere ve DC Bead mikrosferleriyle yapılan DEB-TAKE tedavisi sonrasında her ikisinde de 24 saatte saptanabilir serum epirubisin konsantrasyonları izlendi. Bu da her iki partikülün de sürekli salınım kinetiğine sahip olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde doksorubisin yüklü 30-60 µm Hepasphere mikrosferleri kullanılarak yapılan birçok çalışma mevcuttur. Malagari ve arkadaşlarının (245) 2014 yılında yaptıkları, hastalarının %84'ü BCLC evre A olan çalışmalarında %17,8 TY ve %68 OY bildirdiler. Benzer boyuttaki mikrosferleri kullanan Bishay ve arkadaşlarının (272) çalışmasında benzer şekilde hastaların %80'i BCLC evre A idi ve tüm hastalarda %30 TY ve %65 OY izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu iki çalışmanın aksine hastalarımızın büyük çoğunluğu BCLC evre B (%84) olup, tüm hastalarda en son yapılan DEB-TAKE seansından sonraki lokal yanıt değerlendirmesinde %9,1 oranında TY ve %56,9 oranında OY izlendi. Bu iki çalışmayla bizim çalışmamız karşılaştırıldığında TY ve OY oranlarımızdaki düşüklük hastalarımızın büyük kısmının BCLC evre B olmasından kaynaklanmış olabilir.

Literatürde farklı boyutlarda Hepasphere mikrosferleriyle yapılan çalışmalar da mevcuttur. Dekervel ve arkadaşlarının (263) 50-100 µm Hepasphere mikrosferleriyle yaptıkları çalışmada 1.DEB-TAKE seansı sonrasında Objektif yanıt (OY) oranı %67,5, hastalık kontrol oranı (TY+PR+SH) ise %80 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 1. DEB-TAKE seansı sonrasında OY oranı %61,3 iken hastalık kontrol oranı %78,4 idi. İki çalışmanın sonuçları benzerlik göstermektedir. Zurstrassen ve arkadaşları (273) tarafından 50-100 µm mikrosferlerle yapılan prospektif kohortta ise hastaların %53'ünde OY izlenmiştir. Seki ve arkadaşları (274) epirubisin yüklü HepaSphere mikrosferlerini kullanarak yaptıkları çalışmada, %12,6 TY ve %56,3 OY elde etti. Bizim çalışmamızda ise son DEB-TAKE seansından sonra yapılan lokal yanıt değerlendirmesinde %9,1 oranında TY ve %56,9 oranında OY izlenmiş olup bu çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Spreafico ve arkadaşları (275) tarafından toplam 45 hastaya 70-150 µm doksorubisin yüklü küçük boyutlu mikrosferlerle (DC bead) DEB-TAKE tedavisi yapılmıştır. Bu çalışmada lezyonların medyan boyutu 43 mm (10–190 mm) olarak bildirilmiştir. TY ve OY oranları sırasıyla %33 ve %77 idi. Aliberti ve arkadaşları (276) 70-150 µm mikrosferle yaptıkları çalışmada, indeks tümör çapı 2 cm olan HSK'de %55 TY ve %67,8 OY oranları elde etti. Her iki çalışmadaki oranlar bizim çalışmamızdaki değerlerden yüksekti. Bizim çalışmamızda medyan tümör çapının 60 mm (20-150) olması TY ve OY oranlarımızdaki düşüklüğü açıklayabilir.

Gomes ve arkadaşlarının (277) yaptığı çalışmada transplantasyon uygulanmamış hastalarda medyan sağkalım 15,00 ± 1,5 aydı. Prajapati ve arkadaşlarının (269) çalışmasında ise 100-300 µm ile tedavi edilen hastalarda medyan sağkalım 15,1 ay (6,6-23,5) idi. Ayrıca Dekervel ve arkadaşlarının (263) çalışmasında medyan genel sağkalım 20,5 ay (%95 GA, 13,2-27,7) transplantsız sağ kalım ise 18 ay (%95 GA, 14,2-21,8) olarak bildirildi. Çalışmamızda medyan genel sağkalım 17 ay (%95 GA, 10,4-23,7), BCLC A için 17 ay (%95 GA, 0-34,2) ve BCLC B için 18 ay (%95 GA, 10,9-25,1) olarak hesaplandı. 6 aylık, 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranlarımız sırasıyla %86, %70,2, %40,2, %19,7 ve %14,7 idi. Bu çalışmalardaki medyan sağkalım değerleri çalışmamızdaki değerlerle benzerlik göstermektedir.

Malagari ve arkadaşlarının (278) yaklaşık yarısı BCLC evre A olan toplam 142 hastada, 30-60 µm hepasphere ile yaptıkları çalışmada medyan genel sağkalım 31,0 ay olup bizim çalışmamızdan yüksek izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %95,8 ve %75,7 olup bizim çalışmamızdaki oranlardan yüksektir. Bu durum bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonda izlenen BCLC evre A hasta oranındaki (%15,9) düşüklükten kaynaklanıyor olabilir. Benzer şekilde Burrell ve arkadaşları (279) tarafından DC Bead 100-300 µm ile yapılan çalışmada da 1 ve 3 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %89,9 ve %66,3 olup çalışmamıza göre yüksekti. Ayrıca bu çalışmada, TAKE tedavisi sonrasında karaciğer nakli olan ve sorafenib tedavisi alan

hastalar çıkarılarak hesaplanan genel sağkalım 47,7 ay (%95 GA: 37,9–57,5) olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamıza göre yüksektir. Çalışmadaki hastaların %95'inin Child-Pugh A olması ve BCLC evre A hasta oranlarının (%39,4) yüksek olması bu değerlerdeki yüksekliğin sebebi olabilir.

Kloeckner ve arkadaşlarının (280) çalışmasında, DEB TAKE yapılan hastalarda medyan sağkalım 369 gün (12,3 ay) bildirildi. Bu çalışmada hastaların yaklaşık %40'ı BCLC evre C idi. Bizim çalışmamızda BCLC evre C hasta yer almadı. Bu çalışmada sağkalım süresi bizim çalışmamıza göre düşüktü. Sağkalım süresindeki düşüklüğün sebebi bu çalışmada BCLC evre C hasta sayısının fazla olması olabilir.

Lee ve arkadaşlarının (248) DC Bead 100-300 µm kullanarak 152 hastada yaptıkları çalışmada 6 aylık sağkalımı %97,4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada medyan tümör çapı 38 mm (26–59) idi. Bizim çalışmamızda medyan tümör çapı 60 mm (20-150) idi. Çalışmamızda 6 aylık sağkalım oranı %86 olup düşüktü. Bunun sebebi medyan tümör çapındaki farklılık olabilir.

Ballı ve arkadaşlarının (281) 45 hastada 40-75 µm mikrosferlerle yaptıkları DEB-TAKE çalışmasında, BCLC evre A ve evre B hastalarında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde BCLC evre A ve evre B hastalarında sağkalım açısından farklılık izlenmedi.

HSK'de genel sağkalım DEB-TAKE sonrasındaki ek tedavilerden ve altta yatan sirozdan etkilenebilir. Bu sebeple TTP, HSK için önemlidir. Çalışmamızda, medyan TTP BCLC evre A için 12 ay (2-14), evre B için 6 ay (1-13) iken tüm hastalarda 6 ay (1-14) idi. Küçükay ve arkadaşlarının (282) çalışmasında ortalama TTP 6,3 ay, Golfieri ve arkadaşlarının (255) çalışmasında ise medyan TTP 7 ay olup çalışmamızla benzerdir. Lee ve arkadaşları (248) DC Bead 100–300 µm kullanarak 6. aydaki PFS oranını %65,0 olarak bildirmişlerdi. Bizim çalışmamızda 6.ayda PFS oranı %61,0 olup iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler sonucunda (Tablo-17), alışmamızda Child Pugh evresi (B vs A), TAKE öncesinde serum AFP düzeyi (400+ vs <400) ve TAKE seans sayısı (1 vs >1) sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Ji ve arkadaşlarının çalışmasında (283), Child-Pugh sınıflaması (B vs A) ($p=0,040$), HSK hastalarında genel sağkalımla ilişkili bağımsız risk faktörüydü. Bizim alışmamızda da benzer şekilde Child-Pugh evresi (B vs A) genel sağkalımla ilişkili bağımsız risk faktörlerinden birisidir ($p=0,019$).

Song ve arkadaşlarının çalışmasında (284), çok değişkenli analizde TAKE işlemi öncesindeki serum AFP düzeyi ($p=0,001$) sağkalım ile ilişkili bulundu ($p=0,001$). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da serum AFP düzeyi sağkalımla ilişkiliydi ($p=0,024$).

DEB-TAKE seans sayısı ile sağkalım ilişkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Katayama ve arkadaşlarının (285) alışmasında TAKE seans sayısı ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen bizim alışmamızda TAKE seans sayısının artmasıyla genel sağkalımın da arttığı görüldü. Bu nedenle DEB-TAKE sayısı ve sağkalım ilişkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Zurstrassen ve arkadaşlarının (273) alışmasında DEB-TAKE tedavisi öncesinde ve sonrasında ALT, AST, ALP, trombosit sayısı ve total bilirubin gibi biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Malagari ve arkadaşlarının (245) alışmasında ise embolizasyon seanslarından sonraki ilk 24 saat içerisinde hastaların %44-66'sında karaciğer enzimlerinde asemptomatik grade 1 artış izlendi, ancak bu artışlar klinik olarak anlamlı bir seviyeye çıkmadı. Bu hastalarda her embolizasyondan 4 hafta sonra yapılan tetkiklerde karaciğer fonksiyon testlerinin başlangıç seviyelerine döndüğü görülmüştür. Bizim alışmamızda işlem öncesi ve işlemden 1 ay sonraki biyokimyasal parametrelerde bu çalışmalara benzer şekilde anlamlı farklılık izlenmedi. Bu durum TAKE'nin iyi tolere edilebilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Malagari ve arkadaşları (245) tarafından yapılan çalışmada TAKE işlemin sonrasındaki AFP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde embolizasyon tedavisinden 1 ay sonraki serum AFP seviyelerinde anlamlı düşüşler izlendi ($p < 0,001$). Bu da tümörlerin embolizasyon tedavisine iyi yanıt verdiğini göstermektedir.

Güvenlik profili açısından doksorubisin yüklü HepaSphere mikrosferlerinin, kTAKE'ye göre karaciğer ve sistemik toksisitesi de azdır (21, 245, 251, 263). Tedaviye bağlı 30 günlük mortalite %0-1'dir (21, 245, 251, 263).

HepaSphere mikrosferleriyle yapılan HSK tedavisinde en sık görülen advers etki postembolizasyon sendromudur (PES). Grosso ve arkadaşlarının çalışmasında (21) hastaların %18'inde, Bishay ve arkadaşlarının çalışmasında (272) hastaların %16,7'sinde PES görüldü. Seki ve arkadaşlarının (274) çalışmasında TAKE ile ilişkili hiçbir ciddi advers etki olmadan \leq %17,8 oranında postembolizasyon sendromu izlendi. HepaSphere 30-60 μ m ile yaptığı bir çalışmada ise %24 oranında PES gözlenmiştir (278). Dekervel ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %85,9'unda PES saptandı ve literatürdeki çalışmalara göre bu oran yüksekti. Ancak grade 4 advers etki saptanmadı (263). Vogl ve arkadaşlarının DC Bead ile Precision V çalışmasında %24,7 oranında PES bildirilmiştir ve bu oran kTAKE sonrasında bildirilen PES oranından azdır (233). Bizim çalışmamızda ise 20 hastada (%22,7) hafif PES saptandı. Hiçbir hastada grade 4 ve 5 advers etki izlenmedi. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki çoğu çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması bunlardan birisidir. Diğer önemli limitasyonumuz ise Hepasphere mikrosferleriyle yapılan DEB-TAKE'nin k-TAKE ve diğer ilaç salınımlı mikrosferlerin kullanıldığı DEB-TAKE ile karşılaştırılmamış olmasıdır. Bu konuda Hepasphere mikrosferleri ve diğer mikrosferleri karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, BCLC evre A ve evre B HSK hastalarında, doksurubisin yüklü 30-60 μ m mikrosferlerle transarteriyel kemoembolizasyon (DEB-TAKE)

güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. Ayrıca Hepasphere mikrosferleri ile yapılan DEB-TAKE, karaciğer nakli bekleyen hastalarda Milan kriterlerini karşılamak için kullanılabilir. Çalışmamızda Child Pugh sınıflamasının ve tedavi öncesi serum AFP düzeyinin sağkalımı etkilediği görülmekle beraber ayrıca bunlara ek olarak DEB-TAKE seans sayısının da sağkalımı etkilediği izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer*. 2020;147(2):317-30.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):239-45.
4. Poon D, Anderson BO, Chen LT, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1111-8.
5. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*. 2010;15(4):14-22.
6. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1118-27.
7. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, et al. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol*. 2016;25(2):74-85.
8. Morise Z, Kawabe N, Tomishige H, et al. Recent advances in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14381-92.
9. Xu XL, Liu XD, Liang M, Luo BM. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Radiology*. 2018;287(2):461-72.
10. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW. Ablation of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(5):897-908.
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
12. Gryspeerdt S, Van Hoe L, Marchal G, Baert AL. Evaluation of hepatic perfusion disorders with double-phase spiral CT. *Radiographics*. 1997;17(2):337-48.
13. Pesapane F, Nezami N, Patella F, Geschwind JF. New concepts in embolotherapy of HCC. *Med Oncol*. 2017;34(4):58.
14. Guan YS, He Q, Wang MQ. Transcatheter arterial chemoembolization: history for more than 30 years. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:480650.
15. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumours. *Ann Radiol (Paris)*. 1974;17(6):593-603.
16. Misra NC, Jaiswal MS, Singh RV, Das B. Intrahepatic arterial infusion of combination of mitomycin-C and 5-fluorouracil in treatment of primary and metastatic liver carcinoma. *Cancer*. 1977;39(4):1425-9.

17. Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(8):1053-65.
18. Uchida H, Ohishi H, Matsuo N, et al. Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anticancer drug and Gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1990;13(3):140-5.
19. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1989;170:783-6.
20. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(8):1335-43.
21. Grosso M, Vignali C, Quaretti P, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(6):1141-9.
22. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(2):269-80.
23. Wáng YX, De Baere T, Idée JM, Ballet S. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(2):96-121.
24. Gray, H. *Grays Anatomy*. 41st edition. London: Arcturus Publishing; 2016.
25. Kaplan A, Alaittin E. *Anatomi*. 1st edition. Ankara: Güneş Kitapevi; 1995.
26. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat*. 2014;27(5):764-9.
27. Sahani D, Mehta A, Blake M, et al. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery. *Radiographics*. 2004;24(5):1367-80.
28. Sahani D, D'Souza R, Kadavigere R, et al. Evaluation of living liver transplant donors: method for precise anatomic definition by using a dedicated contrast-enhanced MR imaging protocol. *Radiographics*. 2004;24(4):957-67.
29. Limanond P, Raman SS, Ghobrial RM, et al. Preoperative imaging in adult-to-adult living related liver transplant donors: what surgeons want to know. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(2):149-57.
30. Mathew RP, Venkatesh SK. Liver vascular anatomy: a refresher. *Abdom Radiol*. 2018;43(8):1886-95.
31. Kan Z, Madoff DC. Liver anatomy: microcirculation of the liver. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(2):77-85.
32. Saylisoy S, Atasoy C, Ersöz S, Karayalçın K, Akyar S. Multislice CT angiography in the evaluation of hepatic vascular anatomy in potential right lobe donors. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11(1):51-9.

33. Kamel IR, Kruskal JB, Pomfret EA, et al. Impact of multidetector CT on donor selection and surgical planning before living adult right lobe liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(1):193-200.
34. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg.* 1966;112(3):337-47.
35. Saba L, Mallarini G. Multidetector row CT angiography in the evaluation of the hepatic artery and its anatomical variants. *Clin Radiol.* 2008;63(3):312-21.
36. Catalano OA, Singh AH, Uppot RN, et al. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. *Radiographics.* 2008;28(2):359-78.
37. Marks C. Developmental basis of the portal venous system. *Am J Surg.* 1969;117(5):671-81.
38. Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Brown KT. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):1055-64.
39. Radin DR, Colletti PM, Ralls PW, Boswell WD, Halls JM. Agenesis of the right lobe of the liver. *Radiology.* 1987;164(3):639-42.
40. Chou CK, Mak CW, Lin MB, Tzeng WS, Chang JM. CT of agenesis and atrophy of the right hepatic lobe. *Abdom Imaging.* 1998;23(6):603-7.
41. Cheng YF, Huang TL, Chen CL, et al. Variations of the middle and inferior right hepatic vein: application in hepatectomy. *J Clin Ultrasound.* 1997;25(4):175-82.
42. Burk KS, Singh AK, Vagefi PA, Sahani D. Pretransplantation Imaging Workup of the Liver Donor and Recipient. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(2):185-97.
43. Barbaro B, Soglia G, Alvaro G, et al. Hepatic veins in presurgical planning of hepatic resection: what a radiologist should know. *Abdom Imaging.* 2013;38(3):442-60.
44. De Cecchis L, Hribernik M, Ravnik D, Gadzijev EM. Anatomical variations in the pattern of the right hepatic veins: possibilities for type classification. *J Anat.* 2000;197:487-93.
45. Masselot R, Leborgne J. Anatomical study of the hepatic veins. *Anatomia Clinica* 1978;1:109–25.
46. Erbay N, Raptopoulos V, Pomfret EA, Kamel IR, Kruskal JB. Living donor liver transplantation in adults: vascular variants important in surgical planning for donors and recipients. *Am J Roentgenol.* 2003;181(1):109-14.
47. Reichert PR, Renz JF, D'Albuquerque LA, et al. Surgical anatomy of the left lateral segment as applied to living-donor and split-liver transplantation: a clinicopathologic study. *Ann Surg.* 2000;232(5):658-64.
48. Radtke A, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, et al. "Anatomical" versus "territorial" belonging of the middle hepatic vein: virtual imaging and clinical repercussions. *J Surg Res.* 2011;166(1):146-55.
49. Mortelé KJ, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. *Am J Roentgenol.* 2001;177(2):389-94.

50. Choi JW, Kim TK, Kim KW, et al. Anatomic variation in intrahepatic bile ducts: an analysis of intraoperative cholangiograms in 300 consecutive donors for living donor liver transplantation. *Korean J Radiol.* 2003;4(2):85-90.
51. Itamoto T, Emoto K, Mitsuta H, et al. Safety of donor right hepatectomy for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2006;19(3):177-83.
52. Goldman J, Florman S, Varotti G, et al. Noninvasive preoperative evaluation of biliary anatomy in right-lobe living donors with mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography. *Transplant Proc.* 2003;35(4):1421-2.
53. Ohtani O, Ohtani Y. Lymph circulation in the liver. *Anat Rec.* 2008;291(6):643-52.
54. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer.* 2005;92(10):1862-8.
55. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2140-51.
56. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci.* 2001;46(5):1022-8.
57. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(6):765-79.
58. Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(2):123-35.
59. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-38.
60. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347(3):168-74.
61. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(1):35-50.
62. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama.* 2006;295(1):65-73.
63. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):31-40.
64. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(10):790-2.
65. Sun CA, Wu DM, Lin CC, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2003;157(8):674-82.

66. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):64-70.
67. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, et al. Impact of viral load of hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Lett.* 2011;300(2):173-9.
68. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1142-54.
69. Gelu-Simeon M, Sobesky R, Haïm-Boukobza S, et al. Do the epidemiology, physiological mechanisms and characteristics of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients justify specific screening policies? *Aids.* 2014;28(10):1379-91.
70. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:87-96.
71. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):95-101.
72. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;155(4):323-31.
73. Alexander J, Torbenson M, Wu TT, Yeh MM. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):848-54.
74. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(12):1342-59.
75. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):1972-8.
76. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol.* 2007;17(11):863-9.
77. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014;59(6):2188-95.
78. Lade A, Noon LA, Friedman SL. Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(1):100-7.
79. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut.* 2005;54(4):533-9.
80. Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Luo J. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2012;48(14):2137-45.

81. El-Serag HB, Kanwal F. Obesity and hepatocellular carcinoma: hype and reality. *Hepatology*. 2014;60(3):779-81.
82. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1-1438.
83. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1686-95.
84. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1992;339(8799):943-6.
85. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73.
86. Yeh SH, Chen PJ. Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones. *Oncology*. 2010;78(1):172-9.
87. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
88. Li Z, Tuteja G, Schug J, Kaestner KH. Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer. *Cell*. 2012;148(1-2):72-83.
89. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, et al. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med*. 2007;4(12):325.
90. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(4):1409-17.
91. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1459-76.
92. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBOM A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1733-41.
93. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2014;3(1):31-40.
94. Manzia TM, Angelico R, Toti L, et al. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case reports. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1181-3.
95. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
96. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):3-16.
97. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995;22(3):983-93.
98. Choi BI, Lee JM, Kim TK, Dioguardi Burgio M, Vilgrain V. Diagnosing Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis: Imaging Performance. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):10-21.
99. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(6):704-15.

100. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014;272(3):635-54.
101. Park YN, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2011;36(3):232-43.
102. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):17-25.
103. Ronot M, Purcell Y, Vilgrain V. Hepatocellular Carcinoma: Current Imaging Modalities for Diagnosis and Prognosis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(4):934-50.
104. Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2405-13.
105. Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(1):39-62.
106. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
107. Díaz-González Á, Forner A. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(6):1001-10.
108. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
109. Dulku G, Dhillon R, Goodwin M, et al. The role of imaging in the surveillance and diagnosis of hepatocellular cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(2):171-9.
110. Rahimi RS, Yopp AC, Singal AG. Current issues and future trends in surveillance for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2012;1(6):186-9.
111. Kim JU, Shariff MI, Crossey MM, et al. Hepatocellular carcinoma: Review of disease and tumor biomarkers. *World J Hepatol*. 2016;8(10):471-84.
112. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(5):793-9.
113. Mayorga C, Yopp AC, Singal AG. Hepatocellular carcinoma surveillance: all cirrhotic patients may not be equal. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1393-5.
114. Kemp W, Pianko S, Nguyen S, Bailey MJ, Roberts SK. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(6):873-81.
115. Saar B, Kellner-Weldon F. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2008;28(2):189-99.
116. Jang HJ, Yu H, Kim TK. Contrast-enhanced ultrasound in the detection and characterization of liver tumors. *Cancer Imaging*. 2009;9(1):96-103.

117. Dănilă M, Sporea I, Sirli R, et al. The role of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the assessment of liver nodules in patients with cirrhosis. *Med Ultrason*. 2010;12(2):145-9.
118. Sporea I, Badea R, Popescu A, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions - a prospective multicenter study of its usefulness in clinical practice. *Ultraschall Med*. 2014;35(3):259-66.
119. Xu JF, Liu HY, Shi Y, Wei ZH, Wu Y. Evaluation of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced sonography: correlation with pathologic differentiation. *J Ultrasound Med*. 2011;30(5):625-33.
120. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med*. 2009;30(4):383-9.
121. Numata K, Tanaka K, Kiba T, et al. Correlation between hepatic tumor index on color Doppler sonography and tumor vessels on arteriography in large hepatocellular carcinomas. *Cancer Detect Prev*. 1999;23(6):496-505.
122. Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, et al. Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan: results of specialized department of liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10):942-8.
123. Luca A, Caruso S, Milazzo M, et al. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol*. 2010;20(4):898-907.
124. Honda H, Tajima T, Kajiyama K, et al. Vascular changes in hepatocellular carcinoma: correlation of radiologic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(5):1213-7.
125. Doyle DJ, O'Malley ME, Jang HJ, Jhaveri K. Value of the unenhanced phase for detection of hepatocellular carcinomas 3 cm or less when performing multiphase computed tomography in patients with cirrhosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(1):86-92.
126. Brodoefel H, Tognolini A, Zamboni GA, et al. Standardisation of liver MDCT by tracking liver parenchyma enhancement to trigger imaging. *Eur Radiol*. 2012;22(4):812-20.
127. Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(1):28-34.
128. Yoon SH, Lee JM, So YH, et al. Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: tumor size and cellular differentiation. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(6):482-9.
129. Furlan A, Marin D, Vanzulli A, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients at multidetector CT: hepatic venous phase versus delayed phase for the detection of tumour washout. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):403-12.

130. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2005;234(2):460-7.
131. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
132. Lee JH, Lee JM, Kim SJ, et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinomas on multiphase multidetector row CT: comparison with pathological differentiation. *Br J Radiol*. 2012;85(1017):573-83.
133. Honda H, Ochiai K, Adachi E, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation of CT, angiographic, and histopathologic findings. *Radiology*. 1993;189(3):857-62.
134. Freeny PC, Baron RL, Teefey SA. Hepatocellular carcinoma: reduced frequency of typical findings with dynamic contrast-enhanced CT in a non-Asian population. *Radiology*. 1992;182(1):143-8.
135. Baron RL, Peterson MS. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiographics*. 2001;21 Spec No:117-32.
136. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1327-34.
137. Kanematsu M, Oliver JH, Carr B, Baron RL. Hepatocellular carcinoma: the role of helical biphasic contrast-enhanced CT versus CT during arterial portography. *Radiology*. 1997;205(1):75-80.
138. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006;354(4):379-86.
139. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697-711.
140. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology*. 2008;247(2):311-30.
141. Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(3):597-604.
142. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):438-44.
143. Davenport MS, Khalatbari S, Liu PS, et al. Repeatability of diagnostic features and scoring systems for hepatocellular carcinoma by using MR imaging. *Radiology*. 2014;272(1):132-42.
144. Lim JH, Choi D, Kim SH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(1):67-73.

145. Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC. Hepatic arterial-phase dynamic gadolinium-enhanced MR imaging: optimization with a test examination and a power injector. *Radiology*. 1997;202(1):268-73.
146. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. 2011;21(10):2056-66.
147. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology*. 2010;256(3):817-26.
148. Rimola J, Forner A, Tremosini S, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma \leq 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol*. 2012;56(6):1317-23.
149. Khan AS, Hussain HK, Johnson TD, et al. Value of delayed hypointensity and delayed enhancing rim in magnetic resonance imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(2):360-6.
150. Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol*. 2010;45(3):133-41.
151. Kim JY, Kim MJ, Kim KA, Jeong HT, Park YN. Hyperintense HCC on hepatobiliary phase images of gadoxetic acid-enhanced MRI: correlation with clinical and pathological features. *Eur J Radiol*. 2012;81(12):3877-82.
152. Choi JW, Lee JM, Kim SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR Images and their value as an imaging biomarker. *Radiology*. 2013;267(3):776-86.
153. Bluemke DA, Paulson EK, Choti MA, DeSena S, Clavien PA. Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(6):1653-8.
154. Kwak HS, Lee JM, Kim CS. Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: comparison of combined contrast-enhanced MR imaging and combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *Eur Radiol*. 2004;14(3):447-57.
155. Kielar AZ, Elsayes KM, Chernyak V, Tang A, Sirlin CB. LI-RADS version 2018: What is new and what does this mean to my radiology reports? *Abdom Radiol*. 2019;44(1):41-2.
156. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018;289(3):816-30.
157. Fowler KJ, Hecht E, Kielar AZ, Singal AG, Sirlin CB. LI-RADS v2018: a Primer and Update for Clinicians. *Current Hepatology Reports*. 2018;17: 425-33.

158. Santillan C, Fowler K, Kono Y, Chernyak V. LI-RADS major features: CT, MRI with extracellular agents, and MRI with hepatobiliary agents. *Abdom Radiol*. 2018;43(1):75-81.
159. Cerny M, Chernyak V, Olivie D, et al. LI-RADS Version 2018 Ancillary Features at MRI. *Radiographics*. 2018;38(7):1973-2001.
160. Cerny M, Bergeron C, Billiard JS, et al. LI-RADS for MR Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Performance of Major and Ancillary Features. *Radiology*. 2018;288(1):118-28.
161. Sorensen M, Frisch K, Bender D, Keiding S. The potential use of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-galactosis as a PET/CT tracer for detection of hepatocellular carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38(9):1723-31.
162. Lan BY, Kwee SA, Wong LL. Positron emission tomography in hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review. *Am J Surg*. 2012;204(2):232-41.
163. Lee JE, Jang JY, Jeong SW, et al. Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. *World J Gastroenterol*. 2012;18(23):2979-87.
164. Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med*. 2008;49(12):1912-21.
165. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1994;20:82-7.
166. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Angiography of small hepatocellular carcinomas: analysis of 105 resected tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(3):525-9.
167. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1609-19.
168. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics*. 2013;33(6):1653-68.
169. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49(2):658-64.
170. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97-104.
171. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6.
172. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41(4):707-16.

173. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
174. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology*. 2000;31(4):840-5.
175. Satala CB, Jung I, Kobori L, et al. Benefits of the 8th American Joint Committee on Cancer System for Hepatocellular Carcinoma Staging. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):243-8.
176. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(1):16-24.
177. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
178. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):61-74.
179. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
180. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
181. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
182. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14.
183. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016;63(3):839-49.
184. Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol*. 2019;70(5):866-73.
185. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128-39.
186. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526-36.
187. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(4):811-8.
188. Berardi G, Morise Z, Sposito C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol*. 2020;72(1):75-84.

189. Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Sèror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol.* 2018;68(4):783-97.
190. Spósito C, Battiston C, Facciorusso A, et al. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2016;103(7):871-80.
191. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9.
192. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg.* 2016;263(4):761-77.
193. Cucchetti A, Djulbegovic B, Tsalatsanis A, et al. When to perform hepatic resection for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;61(3):905-14.
194. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006;131(2):461-9.
195. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;66(2):338-46.
196. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020;104(6):1136-42.
197. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology.* 2015;62(1):158-65.
198. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Alpha-Fetoprotein Decrease from >1,000 to <500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. *Hepatology.* 2019;69(3):1193-205.
199. Kloeckner R, Galle PR, Bruix J. Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73(1):137-49.
200. Reig M, Darnell A, Forner A, et al. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis.* 2014;34(4):444-55.
201. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol.* 2021;75(4):960-74.
202. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-905.
203. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.

204. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
205. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
206. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):282-96.
207. Page AJ, Cosgrove DC, Philosophe B, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis, management, and prognosis. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(2):289-311.
208. Vitale A, Huo TL, Cucchetti A, et al. Survival Benefit of Liver Transplantation Versus Resection for Hepatocellular Carcinoma: Impact of MELD Score. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1901-7.
209. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-40.
210. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*. 1997;26(5):1176-81.
211. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2005;11(9):1086-92.
212. Wang BW, Mok KT, Liu SI, et al. Is hepatectomy beneficial in the treatment of multinodular hepatocellular carcinoma? *J Formos Med Assoc*. 2008;107(8):616-26.
213. Aii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology*. 2010;78(1):125-30.
214. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38(2):200-7.
215. Konstantinidis IT, Fong Y. Hepatocellular carcinoma in the modern era: transplantation, ablation, open surgery or minimally invasive surgery? -A multidisciplinary personalized decision. *Chin Clin Oncol*. 2013;2(4):35.
216. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17(2):44-57.
217. Truty MJ, Vauthey JN. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(5):1219-25.

218. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
219. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology.* 2001;33(5):1073-9.
220. Holzwanger DJ, Madoff DC. Role of interventional radiology in the management of hepatocellular carcinoma: current status. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(5):49.
221. Mironov O, Jaber A, Kachura JR. Thermal Ablation versus Surgical Resection for the Treatment of Stage T1 Hepatocellular Carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Population. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(3):325-33.
222. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, et al. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):Cd011650.
223. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243(3):321-8.
224. Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, et al. Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology.* 2001;221(3):712-20.
225. Huang YZ, Zhou SC, Zhou H, Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(125):1131-5.
226. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer.* 1991;68(7):1524-30.
227. Lee EW, Chen C, Prieto VE, et al. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology.* 2010;255(2):426-33.
228. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.
229. Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview. *Radiology.* 2011;259(3):641-57.
230. Takeba Y, Kumai T, Matsumoto N, et al. Irinotecan activates p53 with its active metabolite, resulting in human hepatocellular carcinoma apoptosis. *J Pharmacol Sci.* 2007;104(3):232-42.
231. Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, Bree RL, Gianturco C. Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology.* 1976;120(3):539-45.
232. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(7):955-61.
233. Vogl TJ, Gruber-Rouh T. HCC: Transarterial Therapies-What the Interventional Radiologist Can Offer. *Dig Dis Sci.* 2019;64(4):959-67.

234. Gnutzmann D, Kortes N, Sumkauskaitė M, et al. Transvascular therapy of Hepatocellular Carcinoma (HCC), status and developments. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2018;27(2):69-80.
235. Covey AM, Maluccio MA, Schubert J, et al. Particle embolization of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer.* 2006;106(10):2181-9.
236. Ji SK, Cho YK, Ahn YS, et al. Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol.* 2008;9(6):534-40.
237. Monna T, Kanno T, Marumo T, et al. A comparison of transcatheter arterial embolization with one shot therapy for the patients with hepatic cell carcinoma. *Gastroenterol Jpn.* 1982;17(6):542-9.
238. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(1):6-25.
239. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(3):212-20.
240. Vande Lune P, Abdel Aal AK, Klimkowski S, Zarzour JG, Gunn AJ. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Treatment Algorithms, and Imaging Appearance after Transarterial Chemoembolization. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(2):175-88.
241. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007;46(3):474-81.
242. Nouri YM, Kim JH, Yoon HK, et al. Update on Transarterial Chemoembolization with Drug-Eluting Microspheres for Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):34-49.
243. de Baere T, Plotkin S, Yu R, et al. An In Vitro Evaluation of Four Types of Drug-Eluting Microspheres Loaded with Doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(9):1425-31.
244. Namur J, Citron SJ, Sellers MT, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants. *J Hepatol.* 2011;55(6):1332-8.
245. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 µm. Safety and efficacy study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(1):165-75.
246. Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, et al. DEB-TACE: a standard review. *Future Oncol.* 2018;14(28):2969-84.
247. Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World J Gastroenterol.* 2015;21(36):10327-35.

248. Lee M, Chung JW, Lee KH, et al. Korean Multicenter Registry of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-Eluting Embolic Agents for Nodular Hepatocellular Carcinomas: Six-Month Outcome Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(4):502-12.
249. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(5):1119-28.
250. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(1):41-52.
251. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie.* 2011;34(7):368-76.
252. Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(10):1643-50.
253. Lewis AL, Dreher MR, O'Byrne V, et al. DC BeadM1™: towards an optimal transcatheter hepatic tumour therapy. *J Mater Sci Mater Med.* 2016;27(1):13.
254. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* 2011;54(3):868-78.
255. Golfieri R, Bilbao JI, Carpanese L, et al. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59(4):753-61.
256. Kantarci M, Pirimoglu B. Radiological Response to the Locoregional Treatment in Hepatocellular Carcinoma: RECIST, mRECIST, and Others. *J Gastrointest Cancer.* 2017;48(3):282-5.
257. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol.* 2020;72(2):288-306.
258. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (Erişim tarihi: 10.01.2022).
259. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
260. Naugler WE, Alsina AE, Frenette CT, Rossaro L, Sellers MT. Building the multidisciplinary team for management of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):827-35.
261. Colagrande S, Regini F, Taliani GG, Nardi C, Inghilesi AL. Advanced hepatocellular carcinoma and sorafenib: Diagnosis, indications, clinical and radiological follow-up. *World J Hepatol.* 2015;7(8):1041-53.

262. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol*. 2013;58(3):609-18.
263. Dekervel J, van Malenstein H, Vandecaveye V, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting superabsorbent polymer microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma: midterm follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(2):248-55.
264. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):255-64.
265. Arabi M, BenMousa A, Bzeizi K, et al. Doxorubicin-loaded drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for nonresectable hepatocellular carcinoma. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21(3):175-80.
266. Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small-versus medium-size particles. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(3):301-6.
267. Varela M, Sala M, Llovet JM, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy? *Cancer Treat Rev*. 2003;29(2):99-104.
268. Malagari K, Pomoni A, Filippiadis D, Kelekis D. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere™. *Hepat Oncol*. 2015;2(2):147-57.
269. Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(6):706-14.
270. Emerich DF, Snodgrass P, Lafreniere D, et al. Sustained release chemotherapeutic microspheres provide superior efficacy over systemic therapy and local bolus infusions. *Pharm Res*. 2002;19(7):1052-60.
271. Sottani C, Poggi G, Quaretti P, et al. Serum pharmacokinetics in patients treated with transarterial chemoembolization (TACE) using two types of epirubicin-loaded microspheres. *Anticancer Res*. 2012;32(5):1769-74.
272. Bishay VL, Maglione K, Khanna R, et al. Chemoembolization with drug-eluting microspheres (DEM-TACE) for hepatocellular carcinoma: single-center review of safety and efficacy. *J Hepatocell Carcinoma*. 2014;1:187-93.
273. Zurstrassen CE, Gireli LPO, Tyng CJ, et al. Safety and efficacy of HepaSphere 50-100 µm in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2017;26(4):212-9.
274. Seki A, Hori S, Kobayashi K, Narumiya S. Transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for 135 hepatocellular carcinoma patients: single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(3):557-65.
275. Spreafico C, Cascella T, Facciorusso A, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(1):129-34.
276. Aliberti C, Carandina R, Lonardi S, et al. Transarterial Chemoembolization with Small Drug-Eluting Beads in Patients with

Hepatocellular Carcinoma: Experience from a Cohort of 421 Patients at an Italian Center. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(11):1495-502.

277. Gomes AS, Monteleone PA, Sayre JW, et al. Comparison of Triple-Drug Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) With Single-Drug TACE Using Doxorubicin-Eluting Beads: Long-Term Survival in 313 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(4):722-32.

278. Malagari K, Moschouris H, Kiakidis T, et al. Five-Years Outcome Analysis of 142 Consecutive Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Doxorubicin Eluting Microspheres 30-60 µm: Results from a Single-Centre Prospective Phase II Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(11):1551-62.

279. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012;56(6):1330-5.

280. Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2015;15:465.

281. Ballı HT, Aikimbaev K. Super-selective transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-eluting beads sized 40-75 microns: assessment of efficacy and safety. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(5):482-7.

282. Kucukay F, Badem S, Karan A, et al. A Single-Center Retrospective Comparison of Doxorubicin-Loaded HepaSphere Transarterial Chemoembolization with Conventional Transarterial Chemoembolization for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(11):1622-9.

283. Li J, Shi C, Shi J, Song J, Wang N. Determination of risk factors for fever after transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(44):27636.

284. Song MJ, Chun HJ, Song DS, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57(6):1244-50.

285. Katayama K, Imai T, Abe Y, et al. Number of Nodules but not Size of Hepatocellular Carcinoma Can Predict Refractoriness to Transarterial Chemoembolization and Poor Prognosis. *J Clin Med Res.* 2018;10(10):765-71.

EKLER

EK – 1: Kısaltmalar

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

AFP : Alfa Fetoprotein

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Transaminaz

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CLIP : Cancer of the Liver Italian Program

DCP : Des-gamma- Karboksi Protrombin

DEB-TAKE : İlaç Salınımlı Transarteriyel Kemoembolizasyon

DSA : Dijital Substraksiyon Anjiyografi

EASL : European Association for the Study of the Liver

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FDG : Fluorodeoksiglukoz

GDA : Gastroduodenal Arter

HA : Hepatik Arteryografi

HBV : Hepatit B Virüsü

HCV : Hepatit C Virüsü

HIFU : High Intensity Focused Ultrasound

HSK : Hepatoselüler Karsinom

KAH : Koroner Arter Hastalığı

INR : International Normalized Ratio

KKH : Kronik Karaciğer Hastalığı

KT : Kemoterapi

KTAK : Konvansiyonel Transarteriyel Kemoembolizasyon

LHA : Sol Hepatik Arteri
LI-RADS : Liver Imaging Reporting And Data System
MELD: Model for End Stage Liver Disease
MKT : Mikrodalga Koagülasyon Terapi
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MWA : Mikrodalga Ablasyon
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NOY : Nonobjektif Yanıt
OY : Objektif Yanıt
PEE : Perkütan Etanol Enjeksiyonu
PES : Post Embolizasyon Sendromu
PHA : Proper Hepatik Arter
PR : Parsiyel Regresyon
PS : Performans Durumu
PTZ : Protrombin Zamanı
PV : Portal Ven
PVA : Polivinil Alkol
RAPV: Sağ Anterior Portal Ven
RDUS : Renkli Doppler Ultrasonografi
RF : Radyofrekans Ablasyon
mRECIST :Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA : Radyofrekans Ablasyon
RHA : Sağ Hepatik Arter
RPPV : Sağ Posterior Portal Ven
RPV : Sağ Portal Ven
SH : Stabil Hastalık
SMA : Süperior Mezenterik Arter
TAE : Transarteryel Embolizasyon
TAK : Transarteryel Kemoterapi
TAKE : Transarteryel Kemoembolizasyon

TARE : Transarteryel Radyoembolizasyon

TNM : Tümör/Nod/Metastaz

Tx : Transplantasyon

TY : Tam Yanıt

US : Ultrasonografi

VKİ : Vena Kava İnferior

Y90 : Yttrium-90

UNOS : United Network for Organ Sharing

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan Doç. Dr. Ömer Fatih Nas'a, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Naile Bolca Topal'a, radyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Gürsel Savcı, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Prof. Dr. Bahattin Hakyemez, Prof. Dr. Gökhan Gökbalp, Dr. Öğr. Üyesi Fatih İncikli, Dr. Öğr. Görevlisi Başak Erdemli Gürsel, Dr. Öğr. Görevlisi Rıfat Özpar, Dr. Öğr. Görevlisi Gökhan Öngen ve Dr. Öğr. Görevlisi Hasan Emin Kaya'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum birbirinden kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm radyoloji personeline, asistanlık sürecinde her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili eşim Duygu Erkal Tonkaz'a, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan canım annem ve babam Vefa - Mustafa Tonkaz'a, her zaman bana yol gösteren abim Gökhan Tonkaz'a ve sevgisini her zaman hissettiren canım kardeşim Ela Ceren Tonkaz'a teşekkür eder, minnetlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

yılında doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Giresun'da tamamladım. Lise eğitimimi Giresun Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2009 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi bölümünde tıp eğitimime başladım. 2015 yılında mezun oldum. Eylül 2015 – Aralık 2015 ayları arasında devlet hizmeti yükümlülüğü kapsamında Giresun ilinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2016 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.