



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavisinde bleomisin ve lipiodol karışımı ile kemoembolizasyonun güvenilirliği ve etkinliği

Safety and efficacy of chemoembolization with mixture of bleomycin and lipiodol in the treatment of giant liver hemangiomas

Umur Anıl Pehlivan¹, Hüseyin Tuğsan Ballı², Kairgeldy Aikimbaev²

¹Van Başkale Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Van, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2022;47(1):310-321

Abstract

Purpose: The aim of this retrospective observational study was to evaluate the safety and efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) therapy with a mixture of bleomycin and lipiodol used in the treatment of giant liver hemangiomas.

Materials and Methods: Twenty-one patients with a total of 24 giant liver hemangiomas treated with TACE using a mixture of bleomycin and lipiodol between October 2014 to January 2020 were included in this study. Dimension, volume, and compression findings prior to and after the procedure were recorded.

Results: Twenty-four hemangiomas in 21 patients (14 [66,6%] female) were statistically investigated. The median age was 47 years (min-max: 35-69 years). Post-TACE median follow-up was 26.2 months (min-max: 5.5-48.5 months). In all but two patients, a single session TACE was performed. The median dimension of giant hemangiomas was 96 mm (min-max: 41-120 mm) and 61 ml (min-max: 20-120 mm) before and after TACE respectively. Median volume was 240.79 ml (13.13-2628.62 ml) and 61 ml (3.02-831.16 ml) before and after TACE respectively. There was a statistically significant reduction in both dimension and volume. There was no major complication.

Conclusion: Transarterial chemoembolization with a mixture of bleomycin and lipiodol is a safe method due to the low complication rate. Due to the fact that it significantly reduces the size of giant hemangiomas, it is an effective method. It may be an alternative in patients with giant hemangioma for whom surgical treatment is not appropriate.

Keywords: Liver, giant hemangioma, bleomycin, lipiodol, transarterial chemoembolization.

Öz

Amaç: Bu retrospektif gözlemsel çalışmanın amacı, karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavisinde uygulanan bleomisin ve lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ekim 2014 ile Ocak 2020 tarihleri arasında bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan ve takip edilen 24 dev hemanjiyomu olan ardışık 21 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların işlem öncesi ve sonrası dev hemanjiyom boyutları, hacimleri, bası bulguları not edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada tedavi uygulanmış toplam 24 hemanjiyomu olan 21 hasta (14'ü [%66.6] kadın) istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hastaların medyan yaşı 47'dir (min-max: 35-69 yaş). Hastaların TAKE sonrası medyan takip süresi, 26.2 aydır (min-max: 5.5-48.5 ay). İki hasta dışında tüm hastalara tek seans TAKE uygulandı. Dev hemanjiyomların medyan boyutu, TAKE öncesi 96 mm (min-max: 41-210 mm), TAKE sonrası 61 mm'dir (min-max: 20-120 mm). Dev hemanjiyomların TAKE öncesi medyan hacmi 240.79 ml (min-max: 13.13-2628.62 ml); TAKE sonrası 61 ml'dir (min-max: 3.02-831.16 ml). Hem boyut hem de hacimsel azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Herhangi bir majör komplikasyon gözlemlenmedi.

Sonuç: Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE düşük komplikasyon oranı nedeniyle güvenilir bir yöntemdir. Dev hemanjiyomlarda anlamlı ölçüde küçülme sağlanması nedeniyle, etkin bir yöntemdir. Cerrahi tedavinin uygun olmadığı dev hemanjiyomlu hastalarda alternatif olabilir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, dev hemanjiyom, bleomisin, lipiodol, transarteriyel kemoembolizasyon.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Umur Anıl Pehlivan, Van Başkale Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Van, Turkey E-mail: uapehlivan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.12.2021 Kabul tarihi/Accepted: 03.02.2022

GİRİŞ

Karaciğer hemanjiyomu, karaciğerin en sık görülen benign neoplazmidir. Bu mezenkimal tümörler, konnektif dokular tarafından oluşturulan septalar ile birbirlerinden ayrılmış, endotel ile çevrelenmiş kavernöz yapılardan oluşan solid kitlelerdir. Karaciğer hemanjiyomu, 5-6:1 oranında kadınlarda daha sık olarak görülür. Karaciğer hemanjiyomları, genellikle asemptomatik olup, boyutları birkaç mm ile 20 cm arasında değişkenlik gösterebilir¹.

Bazı araştırmacılar dört cm'den büyük, bazı araştırmacılar ise beş cm'den büyük karaciğer hemanjiyomlarını, "Dev hemanjiyomlar" olarak tanımlamışlardır^{2,3}. Karaciğer dev hemanjiyomlarına bağlı en sık gözlenen semptomlar; karın ağrısı, şişkinlik hissi, sağ üst kadranda dolgunluk, kusma, erken doyma hissi ve sarılıktır⁴⁻⁶. Karaciğer dev hemanjiyomları nadiren katastrofik olabilecek kanama, disemine intravasküler koagülasyon ve Kasabach-Meritt sendromu, gastrik çıkış obstrüksiyonu, kalp yetmezliği, rüptür ve intraabdominal yaygın kanama gibi komplikasyonlara neden olabilir^{4,6-10}.

Karaciğer dev hemanjiyomlarının yönetiminde tedavi uygulanması ve takip edilmesi veya tedavi uygulanacak ise hangi tedavinin kullanılacağı açısından net bir konsensus mevcut değildir^{3,5,8,11-13}.

Semptomatik karaciğer dev hemanjiyomlarında global kabul gören tedavi yaklaşımı cerrahidir^{8,11,14-17}. Ancak son dönemde tanılabilirliğin olmadığı dev hemanjiyomlara yönelik bleomisin (veya Çin Halk Cumhuriyeti'nde kullanılan bleomisin A5 olarak da bilinen alternatif pinganimisin) ve lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinin, cerrahiye alternatif tedavi yöntemi olabileceği tanımlanmıştır^{13,18-23}.

Bu retrospektif gözlemsel çalışmanın amacı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavisinde uygulanan bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmektir. Güvenli ve etkili sonuçlar sağlanması halinde, bu tedavinin semptomatik karaciğer dev hemanjiyomu olan hastalarda, hatta ılımlı semptomatik ve/veya asemptomatik karaciğer dev hemanjiyomu olan hastalarda da rutin olarak

uygulanabilirliği üzerine literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, tek merkezli, retrospektif bir çalışma olarak planlanmış ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu komitesinin onayı alındıktan sonra Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır (sayı:109/15, tarih:05.03.2021). Bu çalışmaya Ekim 2014 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'na kabul edilen, aydınlatılmış onam alınarak girişimsel radyoloji ünitesinde 11 yıllık girişimsel radyoloji deneyimi olan bir girişimsel radyolog tarafından bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE işlemi uygulanmış, dört ve 20 yıllık radyoloji deneyimi olan radyologlar tarafından tedavi sonrasında takip edilmiş 24 karaciğer dev hemanjiyomu olan 21 hasta dahil edilmiştir.

Örneklem

Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE işlemine karar verilmeden önce, hastaların tamamı üst gastrointestinal, hepatikopankreatikobiliyer, kardiyovasküler sistem patolojileri açısından muayene edildi. Tüm hastalar, tam kan sayımı, biyokimyasal analiz ve kanama profilini içeren laboratuvar değerler, endoskopi ve radyolojik tetkikler ile değerlendirildi. Diğer sistemler ile ilgili olası patolojiler ekarte edildi.

Hastaların bu çalışmaya dahil edilme kriterleri, dört cm'den büyük karaciğer dev hemanjiyomu olması, dev hemanjiyoma bağlı semptomların olması, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir patolojinin ve iyotlu kontrast madde alerjisinin olmaması, INR değerinin 1,5'in altında ve trombosit sayısının 50000/mm³ üzerinde olması, bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE uygulanması ve takip edilmesi olarak belirlendi. Çalışmanın dışlanma kriterleri, tedavi uygulanan ancak takipten çıkan ve daha önceden herhangi bir başka tedavi yöntemi ile tedavi uygulanan hastalar olarak belirlendi.

Uygulama

İşlem öncesindeki son bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki ile bazal boyut ve hacim değerleri belirlendi.

Boyut olarak üç ekseninde, en yüksek elde edilen değer not edildi. Üç ekseninde birbirlerine dik olarak ölçülen maksimum üç değer birbiri ve 0.52 ile çarpılarak hacimsel veri elde edildi.

Ampirik olarak, boyut ve hacimsel kategorizasyon uygulandı. Dev hemanjiyomlar, boyut olarak 10 cm'den küçük, 10 cm ve üzeri olmak üzere iki grupta; hacim olarak 100 ml'den küçük, 100 ile 1000 ml arasında ve 1000 ml'den büyük olmak üzere üç grupta kategorize edildi.

Tüm dev hemanjiyomların bası bulguları radyolojik olarak değerlendirildi ve bası uyguladığı lokalizasyonlar not edildi.

Transarteriyel kemoembolizasyon prosedürü:

Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE işlemi için tüm hastalarda ana femoral arter, giriş yeri olarak belirlendi. Seldinger yöntemi ile 6 French intradüser yerleştirildi. Pig-tail kateter, 0.035 inç hidrofilik tel yardımı ile diyafragma düzeyine yerleştirilip kontrast madde enjeksiyonu ile abdominal aortografi elde edildi. Dev hemanjiyomun besleyici arterinin orjini olan çölyak trunkus ve/veya süperior mezenterik arter, çeşitli 5 French kateterler yardımı ile kateterize edilip dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) elde edildi. Aortadan çıkan ana vasküler yapıların

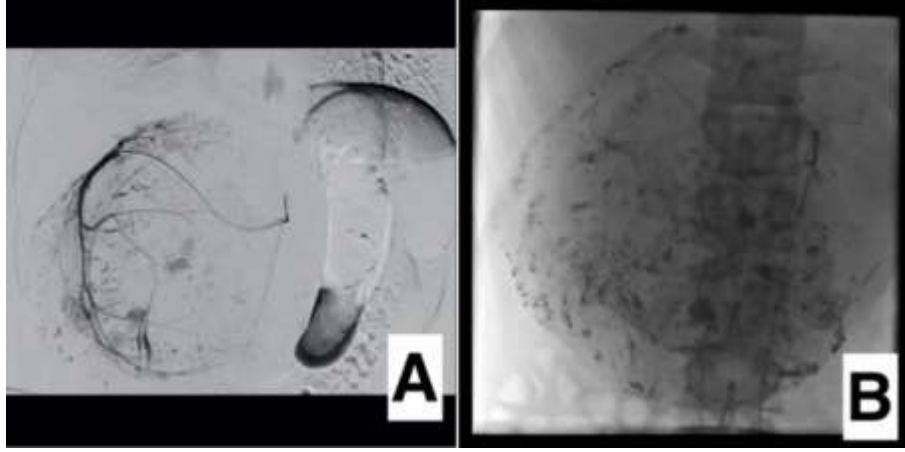
kateterizasyonu ve DSA'sı sonrası Cone Beam BT ile hemanjiyomun besleyici arteri süperselektif kateterizasyon açısından belirlendi (Şekil 1). Süperselektif kateterizasyon amacı ile 1.7-2.7 French mikrokaterler ve 0.010-0.014 inç mikroteller kullanıldı. Süperselektif kateterizasyon sonrası yapılan DSA ile mikrokaterin yeri teyit edildi. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE için, 15 mg bleomisin (Onko/Koçsel, İstanbul, Türkiye) 5 ml serum fizyolojik ile karıştırıldıktan sonra elde edilen süspansiyon, 10 ml lipiodol (Guerbet, Villepinte, Fransa) ile tekrardan karıştırıldı. Elde edilen son karışım mikrokaterden reflü olmayacak, dev hemanjiyomda saturasyon sağlanacak şekilde uygulandı (Şekil 2). İşlem sonrası ana femoral arter giriş yeri 6 French damar kapatma cihazı ile kapatıldı.

Tüm hastalara işlem sırasında 1 gr sefazolin, gereklilik halinde antiemetik olarak 10 mg metoklopramid ve analjezi amacı ile intravenöz olarak 1-2 mg/kg tramadol hidroklorür uygulandı.

Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası hastalar 24 saat hastanede gözlem altında tutuldu. Hastalar olası komplikasyonlar açısından klinik ve laboratuvar değerler ile takip edildi. Takip sürecinde tüm hastalara antibiyotik profilaksisi ve gereklilik halinde analjezik, antiemetik ajanlar uygulandı.



Şekil 1. Karaciğer sağ lobda yerleşimli dev hemanjiyomun süperior mezenterik arter kateterizasyonu sonrasında elde edilen aksiyel (A) ve koronal (B) plan Cone Beam bilgisayarlı tomografi görüntüleri.



Şekil 2. Karaciğer dev hemanjiyomunun bleomisin ve lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon prosedürü sırasındaki dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü (A) ve prosedür tamamlandıktan sonra etken maddenin dağılımı sırasındaki floroskopi görüntüsü (B).

Takip görüntüleme ve değerlendirme

İşlem sonrası hastanede kalış sırasında ve taburculuk sonrası takiplerde Avrupa Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Derneği (CIRSE) kılavuzlarına göre komplikasyonlar değerlendirildi²⁴.

Tüm hastalarda kontrol görüntüleme yöntemi olarak dinamik üst abdomen MRG kullanıldı. Manyetik rezonans görüntülemelerde 1.5-Tesla Signa (GE Medical Systems; Milwaukee, ABD) veya 3-Tesla Philips Achieva Scanner (Philips Medical Systems; Best, Hollanda) cihazları kullanıldı. Hastaların görüntüleri, iş istasyonlarında da (GE Advantage 8000 AW 4.6 GE Workstation, GE Medical Systems, Milwaukee, ABD veya Philips IntelliSpace Portal, Version 5.0, Philips Healthcare, Amsterdam, Hollanda) değerlendirildi. Kontrol MRG'lerde dev hemanjiyomların hacim ve boyut değerleri, bası bulguları değerlendirilip not edildi. Bazal görüntüler ve takip MRG'ler, 20 ve dört yıllık radyoloji deneyimi olan iki radyolog tarafından analiz edildi. Hemanjiyomların boyutları, hacimleri, bası bulguları, vaskülarizasyonu bazal görüntüler ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi ve not edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20.0 paket programı (IBM Corp. Armonk, New York, USA) kullanıldı. Normalizasyon testi yapıldı. Normal

dağılım saptanmadı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortanca ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki sayısal ölçümün karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Korelasyon analizleri, Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yirmi bir hastanın 14'ü (%66.67) kadın ve yedisi (%33.33) erkek; hastaların medyan yaşı 47'dir (min-max: 35-69). Hastaların tamamında karın ağrısı, sağ üst kadranda dolgunluk hissi, erken doyma gibi semptomlar mevcuttu. Soliter dev hemanjiyomu olan iki hastaya (%9.52) iki seans işlem uygulanırken diğer 19 hastaya (%90.48) tek seans TAKE uygulandı. Hastaların hiçbirine karaciğer dev hemanjiyomlara yönelik herhangi bir ek tedavi uygulanmamıştır. Bu iki seans tedavi uygulanan hastalardan birinde tedavi sonrasında yeterli boyut, hacimsel reduksiyon sağlanamaması ve semptomların devam etmesi nedeni ile ikinci seans tedavi uygulandı. Diğer hastada ise dev hemanjiyomun birden fazla besleyici arteri olması ve yüksek doz bleomisin, lipiodol kullanımına bağlı komplikasyonlar ile karşılaşmamak için iki farklı seansta TAKE uygulaması gerçekleştirildi.

Yirmi dört lezyonun 13 tanesinin (%54.16) en büyük boyutu 10 cm'nin altında; 11 tanesinin (%45.84) en büyük boyutu 10 cm ve üzerindedir. Üç tanesi (%12.50) 100 ml'den küçük; 17 tanesi (%70.83) 100 ile 1000 ml arasında; dört tanesi (%16.67) ise 1000 ml'den büyüktü. On altı lezyonun (%66.67) primer tanı anında çevre anatomik yapılardan (safra yolları ve safra kesesi, üst gastrointestinal anatomik yapılar, portal venöz yapılar, inferior vena kava ve hepatic venöz yapılar, sağ böbrek) en az birinde bası etkisi saptanırken; sekiz lezyon (%33.33) çevre yapılara herhangi bir bası etkisi göstermemekteydi.

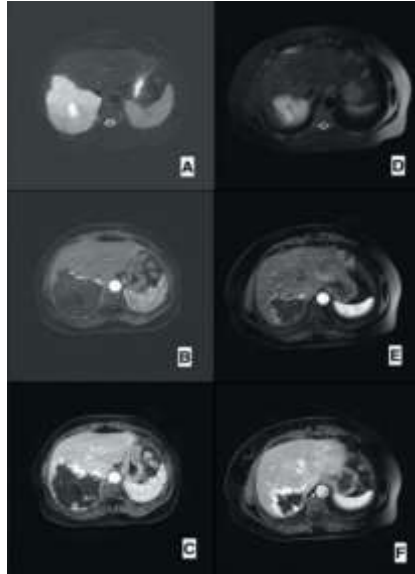
Yirmi bir hastanın tedavi sonrasındaki medyan takip süresi 26.2 aydır (min-max: 5.5-48.5 ay). Hastaların

tamamında semptomatik rahatlama, dinamik MRG'de tüm hemanjiyomlarda vaskülarizasyonda azalma saptandı. Yirmi dört dev hemanjiyomun medyan boyutu TAKE öncesi 96 mm (min-max: 41-210 mm); TAKE sonrası 61 mm (min-max: 20-120 mm) ölçüldü. Yirmi dört dev hemanjiyomun medyan hacmi bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE öncesi 240.79 ml (min-max: 13.13-2628.62 ml) iken; işlem sonrası 61 ml (min-max: 3.02-831.16) olarak ölçüldü. Transarteriyel kemoembolizasyon öncesi ve sonrasında karaciğer dev hemanjiyomlarının maksimum boyut, hacmindeki redüksiyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 1; Şekil 3, 4).

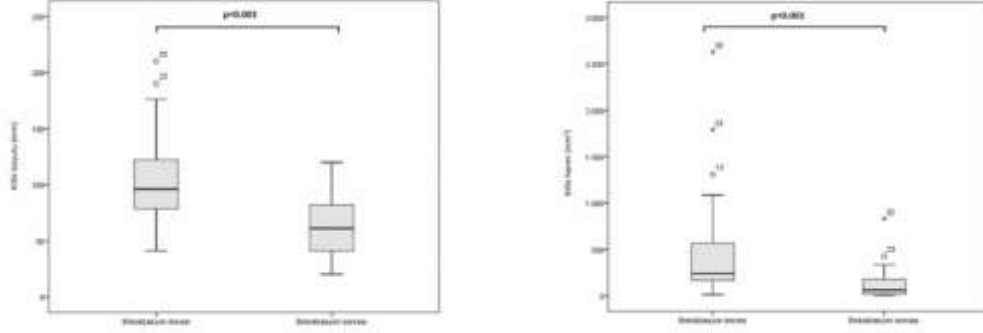
Tablo 1. Bleomisin ve lipiodol ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların boyut ve hacmindeki değişim

	Medyan (min-max)	p değeri
Dev hemanjiyomun bazal boyutu (mm)	96.0 (41.0-210.0)	<0.001
Dev hemanjiyomun TAKE sonrası boyutu (mm)	61.0 (20.0-120.0)	
Dev hemanjiyomun bazal hacmi (ml)	240.79 (13.13-2628.62)	<0.001
Dev hemanjiyomun TAKE sonrası hacmi (ml)	61.00 (3.02-831.16)	

TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon



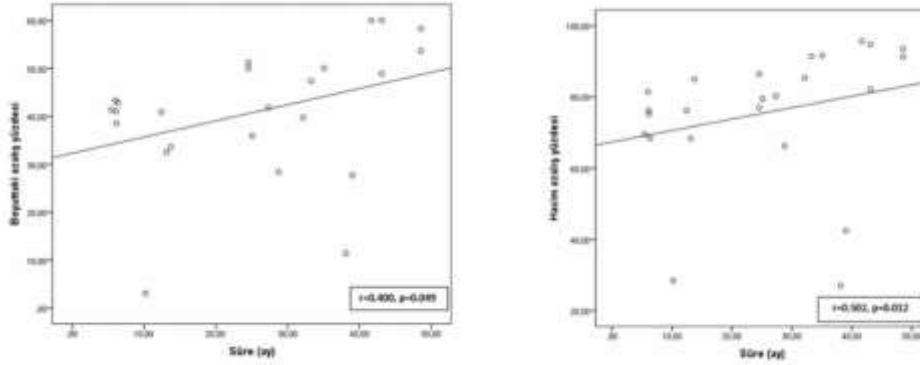
Şekil 3. Dev hemanjiyomun bleomisin ve lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon öncesi pre-kontrast yağ baskılı T2 ağırlıklı (A); arteriyel (B) ve geç (C) faz yağ baskılı T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile işlem sonrası pre-kontrast yağ baskılı T2 ağırlıklı (D), arteriyel (E) ve geç (F) faz yağ baskılı T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulgularının karşılaştırmalı değerlendirilmesinde dev hemanjiyomun boyutundaki azalma.



Şekil 4. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile transarteryal kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom boyut ve hacmindeki azalışının, Wilcoxon Signed Rank testi kullanılarak box-plot ile gösterimi.

Tedavi sonrası dev hemanjiyomların boyutundaki medyan azalış yüzdesi %41.57 (min-max: %3.06-60.00); hacmindeki medyan azalış yüzdesi %79.86'dır (min-max: %27.01-95.69). Takip süresi ile boyut, hacimdeki azalış yüzdesi arasında pozitif yönlü orta

güçlükte bir ilişki saptanmıştır (Boyut ve hacmin tedavi sonrası süre ile ilişkisi sırasıyla $r=0.400$, $p=0.049$; $r=0.502$, $p=0.012$). Takip süresi arttıkça boyut ve hacimdeki azalış yüzdesinde artış gözlemlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile transarteryal kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom boyut ve hacmindeki azalış yüzdesi ile takip süresi arasındaki ilişkinin Spearman korelasyon katsayısı ile elde edilen grafiksel gösterimi.

Prosedürde kullanılan medyan lipiodol miktarı 10 ml (min-max: 2-20 ml); medyan bleomisin miktarı ise 15 mg'dir (min-max: 2.5-30.0 mg). Kullanılan lipiodol, bleomisin miktarı ile boyutsal, hacimsel azalış yüzdesi

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Cinsiyet, bazal kitle boyutu ve hacmi, bası bulgusu varlığı ile dev hemanjiyomların boyut, hacimsel olarak azalış yüzdesi arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir

(Tablo 2). Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrasında kadınlardaki dev hemanjiyomların boyuttaki medyan azalış yüzdesi %39.14 (min-max: %3.06-47.37) iken; erkeklerde boyuttaki medyan azalış yüzdesi %50.60 (min-max: %27.66-60.00) olarak saptandı. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, kadınlardaki dev hemanjiyomların hacimdeki medyan azalış yüzdesi %76.18 (min-max: %27.01-91.42) iken; erkeklerde hacimdeki medyan azalış yüzdesi %88.84 (min-max: %42.43-95.69) olarak saptandı. Cinsiyete göre TAKE sonrası boyut ve hacimdeki azalış yüzdesi istatistiksel olarak farklılık göstermekte olup, erkeklerde boyut, hacimsel azalış yüzdesi daha fazla saptanmıştır (Sırası ile boyut ve hacimsel değişim istatistikleri $p=0.001$; $p=0.031$).

Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, boyutu 10 cm'den küçük olan dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi %39.74 (min-max: %3.06-60.00) iken; 10 cm ve üzerindeki dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi %41.81 (min-max: %32.48-60.00) olarak saptandı. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, boyutu 10 cm'den küçük olan dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi, %79.48 (min-max: %27.01-94.72) iken; 10 cm ve üzerindeki dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi %80.23 (min-max: %68.35-95.69) olarak saptandı. Tanımlanan kategorik kitle boyut grupları ile işlem sonrası boyut ve hacimdeki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Sırası ile boyut ve hacimsel değişim istatistikleri $p=0.53$; $p>0.999$).

Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, hacmi 100 ml'den küçük olan dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi %51.22 (min-max: %50.00-60.00); hacmi 100-1000 ml arasındaki dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış

yüzdesi %39.74 (min-max: %3.06-60.00); hacmi 1000 ml'den büyük olan dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi %43.10 (min-max: %41.05-48.86) olarak saptandı. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası hacmi 100 ml'den küçük olan dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi %86.45 (min-max: %76.00-94.00); hacmi 100-1000 ml arasındaki dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi %79.48 (min-max: %27.01-95.69); hacmi 1000 ml'den büyük olan dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi %78.81 (min-max: %68.38-82.15) olarak saptandı. Tanımlanan kategorik gruplar ile TAKE sonrası boyut ve hacimdeki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Sırası ile boyut ve hacimsel değişim istatistikleri $p=0.067$; $p=0.442$).

Bası bulgusu olan dev hemanjiyomlarda TAKE sonrasında boyuttaki medyan azalış yüzdesi %40.39 (min-max: %3.06-58.27) iken; bası bulgusu olmayan dev hemanjiyomlarda boyuttaki medyan azalış yüzdesi %50,00'dir (min-max: %28.40-60.00). Bası bulgusu ile TAKE sonrası boyuttaki azalış yüzdesi istatistiksel olarak farklılık göstermekte olup; bası bulgusu olmayan hemanjiyomlarda bası bulgusu olanlara göre boyutta azalış yüzdelерinin daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.04$). Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, bası bulgusu olan dev hemanjiyomlarda hacimdeki ortalama azalış yüzdesi %77.84 (min-max: %27.01-93.52) iken; bası bulgusu olmayan dev hemanjiyomlarda hacimdeki ortalama azalış yüzdesi %88.93 (min-max: %66.21-95.69) olarak saptandı. Bası bulgusu ile TAKE sonrası hacimdeki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.07$).

Tablo 2. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların boyut ve hacimsel olarak azalış yüzdesi ile cinsiyet, kitle boyutu, hacmi ve bası bulgusu varlığı arasındaki Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak elde edilen ilişkinin gösterimi

		Boyutsal değişim yüzdesi *	p değeri	Hacimsel değişim yüzdesi*	p değeri
Cinsiyet	Kadın	%39.14 (3.06-47.37)	0.001**	%76.18 (27.01-91.42)	0.031**
	Erkek	%50.60 (27.66-60.00)		%88.84 (42.43-95.69)	
Kitle boyutu	<10 cm	%39.74 (3.06-60.00)	0.53	%79.48 (27.01-94.72)	>0.999
	≥10 cm	%41.81 (32.48-60.00)		%80.23 (68.35-95.69)	
Kitle hacmi	<100 ml	%51.22 (50.00-60.00)	0.067	%86.45 (76.00-94.00)	0.442
	100-1000 ml	%39.74 (3.06-60.00)		%79.48 (27.01-95.69)	
	≥1000 ml	%43.10 (41.05-48.86)		%78.81 (68.38-82.15)	
Bası bulgusu	Var	%40.39 (3.06-58.27)	0.04**	%77.84 (27.01-93.52)	0.07
	Yok	%50.00 (28.40-60.00)		%88.93 (66.21-95.69)	

* Medyan(min-max) ** $p<0.05$ TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

Teknik başarı, işlem sırasında planlandığı şekilde bleomisin ve lipiodol karışımının besleyici arterden mümkün olduğunca selektif uygulanması, hedef dışı embolizasyon olmaması olarak belirlendi. Teknik başarı %100 olarak not edildi. Klinik başarı ise, TAKE sonrası hastaların semptomlarında gerileme ve takip MRG'lerde dev hemanjiyom hacminde bazal görüntülere oranla %50'den fazla azalma olarak belirlendi. Hastaların tamamında semptomlarda rahatlama gözlemlenirken; bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan 24 hemanjiyomun 21'inde (%87.5) hacimce %50'den fazla oranda azalma saptandı. Klinik başarı %87.5 olarak not edildi.

Üç hasta haricinde hastalarımızın tamamında 24 saatlik hastanede takip sürecinde herhangi bir ek medikasyon ihtiyacı olmadan taburcu edildi. Üç hastada (%14.28) hastanede yatışın 72 saate uzamasına neden olan derece üç komplikasyonlar sınıflamasına dahil olan karın ağrısı, bulantı, kusma ile prezente post-embolizasyon sendromu gelişti. Bu hastalardaki karın ağrısı, bulantı ve kusma kliniğine neden olabilecek olası patolojiler açısından ultrasonografi ile değerlendirmede patolojik bulgu saptanmadı. Hastaların şikayetleri, semptomatik tedavi ile kontrol altına alındı. Bu üç hasta en uzun hastanede kalan hastalarımız olup, 72 saatlik hastanede takip süresi sonrasında taburcu edildiler. Hastaların hiçbirinde CIRSE kriterlerine göre derece dört, beş, altı yan etki sınıflandırması içerisinde yer alan akut veya kronik hepatik yetmezlik, karaciğer apsesi, ölüm gibi majör komplikasyonlar gerçekleşmedi.

TARTIŞMA

Karaciğer dev hemanjiyomları için tedavi endikasyonları, çeşitli çalışmalarda varyasyon göstermekle birlikte genellikle tedaviye dirençli şiddetli karın ağrısı, takipte boyut artışı, tanısal belirsizlik ve hemanjiyomlara bağlı oluşan komplikasyonlar olarak belirlenmektedir^{3,5,11,12,16,25,26}. Karaciğer dev hemanjiyomlar için genel kabul gören tedavi cerrahidir^{8,11,14,16,27}. Ancak cerrahiye sekonder morbidite ve mortalite oranlarının bazı araştırmacılar tarafından yüksek olarak tanımlanması nedeni ile tedavi uygulanmadan takip edilmesini öneren çalışmalar da vardır^{5,11,17,25-28}. Dev hemanjiyomlara yönelik transarteriyel bland embolizasyon bir dönem

uygulanmıştır. Ancak bu tedavi, prosedüre bağlı komplikasyonlar ve prosedürün düşük etkinliği nedeni ile günümüzde uygulanmamaktadır^{11,29-31}. Perkütan ablasyon yöntemleri de karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik tedaviler açısından alternatif olarak kullanılmış ve seçilmiş vakalarda güvenli ve etkin sonuçlar göstermiştir³²⁻³⁶. Ancak ablasyon uygulanacak lezyonun boyutu ne kadar büyük ise tedavi etkinliği azalmakta; kullanılacak prob miktarı arttığı için prosedürün maliyeti artmaktadır. Son dönemde güvenilirliği ve etkinliği tanımlanan bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE, karaciğer dev hemanjiyom tedavisinde önemli bir dönüm noktasıdır^{13,18-23}.

Bu çalışmada üç hastada (%14.28) semptomatik tedavi ile kendini sınırlayan karın ağrısı, bulantı, kusma ile prezente, CIRSE kılavuzlarına göre derece üç olarak değerlendirilen post-embolizasyon sendromu gelişti²⁴. Post-embolizasyon sendromu genellikle ilk günlerde veya ilk haftada kendini sınırlamaktadır^{13,19,23}. Literatürdeki diğer çalışmalar ile tutarlı olarak post-embolizasyon sendromu gelişen hastalarımızda bulgular kendini üç gün içinde sınırladı. Mevcut bilgilerimiz ile TAKE ile tedavi edilen dev hemanjiyomların değerlendirildiği çalışmalarda, yedi hasta haricinde majör komplikasyon tanımlanmamıştır^{13,18-23}. Zeng ve ark. yüksek doz pinganimisin kullanımına sekonder şiddetli post-embolizasyon sendromu ve non-selektif embolizasyona sekonder fokal hepatik nekroz bildirilmiştir¹⁸. Sun ve ark. TAKE sonrası birinci gün kontrollerde bir hastada karaciğer fonksiyon testlerinde agresif yükselme (Alanin ve aspartat transaminaz enzimleri >1000 IU/L) ile karşılaşmış, ancak enzim seviyelerinin post-operatif beşinci günde normal seviyeye yakın değerlere gerilediğini gözlemlemişlerdir²¹. Li ve ark. tarafından dokümanite edilen çok merkezli meta-analizde, 836 hastanın iki tanesinde 15 ve 18 günlük perkütan drenaj ile tedavi edilen karaciğer absesi gözlemlenmiştir²⁰. Bir diğer majör sayılabilecek komplikasyon, Bozkaya ve ark. tarafından tanımlanan destek tedavi ile sağaltılan iskemik kolesistit vakasıdır¹⁹. Bu altı komplikasyonun yanı sıra yedinci ve en morbid komplikasyon, önceden bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan, altı yıl sonra sekonder sklerozan kolanjit ile prezente olan hastadır³⁷. Bu vakada malignite ekartasyonu yapılamaması nedeni ile hastaya majör bir cerrahi uygulanarak bu tanı elde edilmiştir. Tanımlanan bu yedi komplikasyon, cerrahiye

sekonder ortaya çıkabilecek morbidite, mortalite oranları ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Morbidite ve mortalite açısından verilerimiz, literatürdeki benzer çalışmalar ile uyum içerisindedir. Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik TAKE'nin cerrahiye morbidite ve mortalite oranları açısından üstünlük gösterdiğini belirtebiliriz.

Hastanede kalış süresi hastalarımız için 1-3 gün arasında değişmekteydi. Demircan ve ark. cerrahi tedavi uyguladığı karaciğer dev hemanjiyomlu hastalarda hastanede kalma süresini 4-16 gün olarak; Topaloğlu ve ark. sadece cerrahi uyguladığı hasta grubunda hastanede kalış süresini 4-7 gün, pre-operatif transarteriyel bland embolizasyon sonrasında cerrahi uyguladığı hasta grubunda ise hastanede kalış süresini 8-18 gün olarak belirtmişlerdir ^{26,38}. Literatürde TAKE ile tedavi edilen dev hemanjiyomların değerlendirildiği diğer çalışmalardan elde edilebilen veriler ışığında, iki hasta dışında hastanede kalış süresi 1-5 gün arasında olup, verilerimiz, bu çalışmalar ile uyum içerisindedir ^{13,19,20,23}. Cerrahi serilere oranla transarteriyel tedavilerin daha kısa süreli hastanede kalış sağladığı gözlemlenmiştir. Uzun süreli hastanede yatışın, olası hastane enfeksiyonları açısından predispozan faktör olduğu ve hastada kaygı, konforsuzluk yaratacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada klinik başarı %87.5 olarak saptandı. Transarteriyel kemoembolizasyon ile tedavi edilen hastaların dahil edildiği çalışmalarda klinik başarı oranı, semptomatik rahatlama olarak kabul edildiğinde %77-100 oranındadır ^{13,18-23}. Klinik başarı oranımız, literatürde benzer tedavi yöntemlerinin uygulandığı çalışmalar ile uyum göstermektedir. Bu klinik başarı oranları ile TAKE'nin dev hemanjiyomların global kabul gören tedavi metodu olan cerrahiden geri kalmadığını tanımlamak mümkündür.

Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE sonrası takip sürecinde, dev hemanjiyomların boyut ve hacimsel azalışının devam ettiği gözlemlendi. Bu sonuçlar, mikrovasküler yatakta uzun süre kalan bleomisinin fibrozis etkisinin devam ettiğini desteklemektedir. Tabii bu etkinin oluşması için lipiodolun, bleomisinin mikrovasküler yatakta kalmasını sağlamada çok önemli bir görevi vardır ³⁹⁻⁴⁰. Zeng ve ark., Bozkaya ve ark., Kırnap ve ark. da TAKE sonrası takip sürecinde hemanjiyomların hacimsel redüksiyonlarının devam ettiğini saptamışlardır ^{18,19,23}. Verilerimiz bu konuda da literatürdeki diğer benzer

çalışmalar ile uyum içerisindedir ^{18,19,23}. Ancak Kırnap ve ark., TAKE uygulanan hemanjiyomların altı ve 12. ay kontrollerindeki boyut ve hacim değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır ²³. Bu verilerden çıkarımımız, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için en az altı ay takip uygulanması gerektiği ve zaman ilerledikçe tedaviye yanıtın daha sağlıklı olarak gözlemlenebileceğidir.

Bu çalışmada boyut, hacimsel azalış yüzdesinin kullanılan lipiodol, bleomisin miktarından bağımsız olduğunu saptadık. Ancak dikkat etmemiz gereken nokta, tek seansta kullanılacak bleomisin dozunun 15 mg'den, lipiodol miktarının ise 10 ml'den fazla olmamasına özen göstermektir. Ki Wu ve ark., lipiodole bağlı advers etki olarak pulmoner tromboembolizm riskinin her seansta 14,5 ml veya daha düşük dozlarda uygulanması durumunda minimize edildiğini belirtmişlerdir ⁴¹. Zeng ve ark., yüksek doz pinganimisine sekonder şiddetli post-embolizasyon sendromu tanımlamışlardır ¹⁸. Eğer bu doz miktarlarını aşacak isek basamak tedavi şeklinde iki farklı seansta uygulama yapmanın olası komplikasyonların önlenmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. İkinci dikkat edilmesi gereken konu ise, mümkün olduğunca süperselektif kateterizasyon sonrasında enjeksiyon yapılmasıdır. Ne kadar süperselektif kateterizasyon sağlanır ise o kadar düşük dozlar kullanılacağı, dolayısı ile daha düşük oranda yan etkilerle karşılaşılacağı unutulmamalıdır. Bleomisin ve lipiodole sekonder kısa ve uzun dönemde herhangi bir advers etki ile karşılaşmadık. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE'nin genellikle trabeküler yapıdaki endotelde hasarlanmaya yol açtığı, normal vasküler yapılarda hızlıca yıkanarak hasarlanma oluşturmadığı da tanımlanmıştır ¹⁹. Ancak yeterince selektif enjeksiyon yapılmadığında hem istenilen tedavi etkinliği sağlanamayacağı hem de hepatik yetmezlik ile karşılaşılacağı de tanımlanmıştır ¹⁸. Bu nedenle her seansta kullanılacak bleomisin veya pinganimisin, lipiodol miktarına, enjeksiyonun mümkün olduğunca süperselektif uygulanmasına dikkat edilmesi son derece önem arz etmektedir.

İki hastamız (%9.52) dışında tüm hastalarımıza tek seans TAKE uygulandı. Bu iki hastamızın birinde maksimum boyutu 210 mm; 2628.66 ml hacminde dev hemanjiyomunun birden fazla arteriyel besleyicisi mevcuttu. Literatürde daha önceden tanımlanan fokal hepatik nekroz, sekonder sklerozan kolanjit gibi bleomisinin yüksek doz uygulanması ile ilişkilendirilebilecek komplikasyonların engellenmesi

açısından bu hastanın dev hemanjiyomuna iki farklı seansta toplam 30 mg bleomisin ve 20 ml lipiodol karışımı ile TAKE uygulandı^{18,37}. Özden ve ark., santral yerleşimli 1000 ml'den büyük dev hemanjiyomlar için ikinci seans TAKE'nin gerekli olabileceği sonucunu elde etmişlerdir, ki biz de bu çıkarıma katılmaktayız¹³. İki seans TAKE uygulanan diğer hastamızın ilk TAKE seansının retrospektif olarak değerlendirilmesinde yeterince selektif embolizasyon uygulanmadığı saptandı. Semptomlarının devam etmesi ve hemanjiyomda hedeflenen boyut, hacimsel redüksiyon sağlanamaması yeterince selektif olmayan kemoembolizasyona sekonder olarak yorumlandı. İkinci seans TAKE'de besleyici arterlerin tespitinde Cone Beam BT daha efektif kullanılarak, süperselektif enjeksiyon gerçekleştirildi. İkinci seans TAKE sonrasında bu hastanın altıncı ay kontrollerinde semptomlarda rahatlama, hemanjiyom hacminde de %76.52 oranında (115 ml'den 27 ml'ye) redüksiyon kaydedildi. Bu vakamızda yaşadığımız gibi hastada kaygıya neden olabilecek gereksiz işlemlerden kaçınmak ve yeterince selektif uygulanmayan TAKE sonrası oluşabilecek komplikasyonların engellenmesi için Cone Beam BT'nin kullanılması besleyici arterlerin analizinde oldukça önemlidir.

Bu çalışmada erkeklerdeki boyut, hacimsel azalış yüzdesi, kadınlara oranla daha yüksek bulundu. Bu durumu destekleyen daha önceden cerrahi uygulanmış kadınlarda nüks saptanan ve bu nükslerin de hormonal mekanizmalar ile ilişkisi olabileceği belirten olgu sunumları vardır^{28,42}. Bu çalışmada saptanan bu analiz sonucu, hormonal durum ile açıklanabilir.

Karaciğer dev hemanjiyomlarının bazal boyut ve hacim değerleri ile TAKE sonrasındaki boyut ve hacimsel azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadık. Akhlaghpoor ve ark., bu kategorik değerler ile hacimsel azalış yüzdesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve verilerimiz ile benzer çıkarımlar elde etmişlerdir²². Verilerimiz literatürdeki bu kategorik değişkenler ile korelasyon analizi yapan tek çalışma ile uyum içerisindedir. Bu veriler doğrultusunda, tedavi sonrası hacimsel azalmanın ön görülmesinde bazal boyut ve hacmin etkili olmadığını tanımlayabiliriz.

Karaciğer dev hemanjiyoma bağlı çevre yapılarda bası bulgusu varlığı ile hacimsel azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamışken; boyutsal azalış yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki

saptanmıştır. Bu durum daha önce literatürde değerlendirilmemiş olup, çevre bası etkilerine bağlı bleomisin ve lipiodol karışımının hemanjiyom içerisinde yeterince dağılım gösterememesi ile açıklanabilir. Ancak daha geniş örneklem analizi içeren çalışmalar ile bu hipotez desteklenmelidir.

Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE'nin düşük morbidite ve mortalite oranı, kısa hastanede kalış süresi sağlanması ve etkin sonuçlar elde etmesi sayesinde asemptomatik-hafif derece semptomatik, travma açısından risk faktörleri olan meslek grupları, hobiler ile ilgilenen yüzeyel yerleşimli dev hemanjiyomu olan bireylerde de profilaktik olarak uygulanabileceği görüşündeyiz. Literatürde daha önceden yapılan çalışmalarda, Zeng ve ark.'nın çalışmasındaki 98 hastanın 45'i (%45.91); Özden ve ark.'nın çalışmasındaki 25 hastanın 3'ü (%12) ılımlı semptomatik veya asemptomatik olarak tanımlanmıştır^{13,18}. Ancak bu tedavi önerisinin genellenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın çeşitli sınırlılıkları vardır. Retrospektif bir tasarıma sahip olması, örneklem analizimizin küçük olması, hastaların en önemli tedavi endikasyonu olan ağrı açısından işlem öncesi ve sonrası ağrı skorlamasının olmaması, takip sayısı ve süre aralığının düzenli olmaması çeşitli sınırlılıklarıdır.

Sonuç olarak, bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE düşük komplikasyon oranı, kısa hastanede kalış süresi nedeniyle güvenilir bir yöntemdir. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE, tedavi uygulanan karaciğer dev hemanjiyomlarında boyut, hacimsel redüksiyon sağlanması nedeniyle, etkin bir tedavi yöntemidir. Dev hemanjiyomlara yönelik cerrahi tedavinin uygun olmadığı hastalara yönelik alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Karaciğer dev hemanjiyomlarda boyut ve hacimsel redüksiyon tek seanstan sonra da devam etmekte olup, gereksiz ikinci seans tedavilerden kaçınılmalıdır. Ancak sağ ve sol hepatik arterden birden fazla besleyicisi olan büyük hacimli dev hemanjiyomlarda ikinci seans tedavi gerekli olabilir. Bleomisin ve lipiodol karışımı ile TAKE işlemi sırasında besleyici arter/arterlerin optimal analizi için Cone Beam BT'nin kullanılması oldukça önemlidir.

Yan etkilerin minimize edilmesi için, her seansta kullanılacak bleomisin veya pinganimisin, lipiodol miktarına ve TAKE'nin mümkün olduğunca

süperselektif uygulanmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: UAP, HTB, KA; Veri toplama: UAP, HTB; Veri analizi ve yorumlama: UAP, HTB, KA; Yazı taslağı: UAP, KA; İçeriğin eleştirel incelenmesi: UAP, HTB, KA; Son onay ve sorumluluk: UAP, HTB, KA; Teknik ve malzeme desteği: UAP, HTB, KA; Süpervizyon: UAP, KA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.03.2021 tarih ve 109/15 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : UAP, HTB, KA; Data acquisition: UAP, HTB; Data analysis and interpretation: UAP, HTB, KA; Drafting manuscript: UAP, KA; Critical revision of manuscript: UAP, HTB, KA; Final approval and accountability: UAP, HTB, KA; Technical or material support: UAP, HTB, KA; Supervision: UAP, KA; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: For this study, ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Cukurova University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research dated 05.03.2021 and numbered 109/15.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:401-12.
- Yehuda AG, Huvos AG, Fortner JG. Giant hemangiomas of the liver. *Ann Surg.* 1970;172:239-45.
- Duxbury MS, Garden OJ. Giant haemangioma of the liver: Observation or resection? *Dig Surg.* 2010;27:7-11.
- Yamamoto T, Kawarada Y, Yano T, Noguchi T, Mizumoto R. Spontaneous rupture of hemangioma of the liver: Treatment with transcatheter hepatic arterial embolization. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1645-49.
- Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Bennink RJ, ten Kate FJ, Gouma DJ, et al. Management of liver hemangiomas according to size and symptoms. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1953-58.
- Ribeiro MAF Jr, Papaiordanou, Gonçalves FJM, Chaib E. Spontaneous rupture of hepatic hemangiomas: A review of the literature. *World J Hepatol.* 2010;2:428-33.
- Tsai CC, Yen TC, Tzen KY. The value of Tc-99m red blood cell SPECT in differentiating giant cavernous hemangioma of the liver from other liver solid masses. *Clin Nuc Med.* 2002;27:578-81.
- Schnelldorfer T, Ware AL, Smoot R, Schleck CD, Harmsen WS, Nagorney DM. Management of giant hemangioma of the liver: Resection versus observation. *J Am Coll Surg.* 2010;211:724-30.
- Bozkaya H, Çınar C, Ünalp ÖV, Parıldar M, Oran İ. Unusual treatment of Kasabach-Merritt syndrome secondary to hepatic hemangioma: embolization with bleomycin. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:488-90.
- Smith AAH, Nelson M. High-output heart failure from a hepatic hemangioma with exertion-induced hypoxia. *Am J Cardiol.* 2016;117:157-58.
- Özden İ, Emre A, Alper A, Tunaci M, Acarli K, Bilge O et al. Long-term results of surgery for liver hemangiomas. *Arch Surg.* 2000;135:978-81.
- Terkivatan T, Vrijland WW, den Hoed PT, De Man RA, Hussain SM, Tilanus HW et al. Size of lesion is not a criterion for resection during management of giant liver haemangioma. *Br J Surg.* 2002;89:1240-44.
- Özden İ, Poyanlı A, Önal Y, Demir AA, Hoş G, Acunaş B. Superselective transarterial chemoembolization as an alternative to surgery in symptomatic/enlarging liver hemangiomas. *World J Surg.* 2017;41:2796-2803.
- Alper A, Ariogul O, Emre A, Uras A, Okten A. Treatment of liver hemangiomas by enucleation. *Arch Surg.* 1988;123:660-61.
- Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg.* 1988;208:421-34.
- Yamagata M, Kanematsu T, Matsumata T, Utsunomiya T, Ikeda Y, Sugimachi K. Management of haemangioma of the liver: Comparison of results between surgery and observation. *Br J Surg.* 1991;78:1223-25.
- Brouwers MA, Peeters PM, de Jong KP, Haagsma EB, Klompmaaker IJ, Bijleveld CM et al. Surgical treatment of giant haemangioma of the liver. *Br J Surg.* 1997;84:314-16.
- Zeng Q, Li Y, Chen Y, Ouyang Y, He X, Zhang H. Gigantic cavernous hemangioma of the liver treated by intra-arterial embolization with pingyangmycin-lipiodol emulsion: A multi-center study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2004;27:481-485.
- Bozkaya H, Cinar C, Besir FH, Parıldar M, Oran I. Minimally invasive treatment of giant hemangiomas of the liver: Embolisation with bleomycin. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37:101-7.
- Yuliang L, Jia Y, Li S, Wang W, Wang Z, Wang Y et al. Transarterial chemoembolization of giant liver haemangioma: A multi-center study with 836 cases. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73:469-72.
- Sun JH, Nie CH, Zhang YL, Zhou GH, Ai J, Zhou TY et al. Transcatheter arterial embolization alone for giant hepatic hemangioma. *PLoS ONE.* 2015;10:e0135158.
- Akhlaghpour S, Torkian P, Goltzarian J. Transarterial bleomycin-lipiodol embolization (B/LE) for symptomatic giant hepatic hemangioma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41:1674-82.
- Kirnap M, Boyvat F, Boyacioglu S, Hilmioglu F, Moray G, Haberal M. The effect of bleomycin embolization on symptomatic improvement and hemangioma size among patients with giant liver hemangiomas. *Int J Surg.* 2018;12:12-16.
- Flippiadis DK, Binkert C, Pellerin O, Hoffmann RT, Krajina A, Pereira PL. Cirse quality assurance document and standards for classification of

- complications: The Cirse classification system. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40:1141-1146.
25. Pietrabissa A, Giulianotti P, Campatelli A, Di Candio G, Farina F, Signori S et al. Management and follow-up of 78 giant haemangiomas of the liver. *Br J Surg.* 1996;83:915-18.
 26. Demircan O, Demiryurek H, Yagmur O. Surgical approach to symptomatic giant cavernous hemangioma of the liver. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:183-86.
 27. Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C et al. Management of hemangioma of the liver: Surgical therapy or observation? *World J Surg.* 2013;37:1303-12.
 28. Conter RL, Longmire WP. Recurrent hepatic hemangiomas. Possible association with estrogen therapy. *Ann of Surg.* 1988;207:115-19.
 29. Althaus S, Ashdown B, Coldwell D, Helton WS, Freeny PC. Transcatheter arterial embolization of two symptomatic giant cavernous hemangiomas of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1996;19:364-67.
 30. Srivastava DN, Gandhi D, Seith A, Pande GK, Sahni P. Transcatheter arterial embolization in the treatment of symptomatic cavernous hemangiomas of the liver: A prospective study. *Abd Imaging.* 2001;26:510-14.
 31. Deutsch GS, Yeh KA, Bates WB, Tannehill WB. Embolization for management of hepatic hemangiomas. *Am Sur.* 2001;67:159-64.
 32. Danza FM, De Franco A, Marino V, Fasanellia L, Coscarellab G, Rossi P et al. Percutaneous sclerosis of giant cavernous hepatic hemangioma: Preliminary report of two cases. *International Congress Series.* 2001;1083-87.
 33. Park SY, Tak WY, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, et al. Symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas are effectively treated by percutaneous ultrasonography-guided radiofrequency ablation. *J Hepatol.* 2011;54:559-65.
 34. Sharpe EE, Dodd GD. Percutaneous radiofrequency ablation of symptomatic giant hepatic cavernous hemangiomas: Report of two cases and review of literature. *J Vasc Intervent Radiol.* 2012;23:971-75.
 35. Ziemlewicz TJ, Wells SA, Lubner MA, Musat AI, Hinshaw JL, Cohn AR, et al. Microwave ablation of giant hepatic cavernous hemangiomas. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37:1299-1305.
 36. Yazdi NA, Dashti H, Batavani N, Borhani A, Shakiba M, Rokni Yazdi H. Percutaneous sclerotherapy for giant symptomatic liver hemangiomas: A pilot study. *J Vasc Intervent Radiol.* 2018;29:233-36.
 37. Jin S, Shi XJ, Sun XD, Wang SY, Wang GY. Sclerosing cholangitis secondary to bleomycin-iodinated embolization for liver hemangioma. *World J Gastroenterol.* 2014;20:17680-85.
 38. Topaloğlu S, Oğuz Ş, Kalaycı O, Öztürk MH, Çalık A, Dinç H et al. Preoperative arterial embolization of large liver hemangiomas. *Diagn Intervent Radiol.* 2015;21:222-28.
 39. de Baere T, Dufaux J, Roche A, Cournord JL, Berthault MF, Denys A et al. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and doxorubicin: Experimental study. *Radiology.* 1995;194:165-70.
 40. Favoulet P, Cercueil JP, Faure P, Osmak L, Isambert N, Beltramo JL et al. Increased cytotoxicity and stability of lipiodol-pirarubicin emulsion compared to classical doxorubicin-lipiodol: Potential advantage for chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. *Anti-Cancer Drugs.* 2001; 12:801-6.
 41. Wu GC, Chan ED, Chou YC, Yu CY, Hsieh TY, Hsieh CB et al. Risk factors for the development of pulmonary oil embolism after transcatheter arterial chemoembolization of hepatic tumors. *Anti-Cancer Drugs.* 2014;25:976-81.
 42. Hongfa Z, Obeidat K, Ouyang J, Roayaie S, Schwartz ME, Thung SN. Recurrent giant hemangiomas of liver: Report of two rare cases with literature review. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4:262-66.