

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEPATOSELLÜLER KANSERDE CANLI VERİCİLİ
KARACİĞER NAKLİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. VOLKAN İNCE
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEZAI YILMAZ**

MALATYA – 2012

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEPATOSELLÜLER KANSERDE CANLI VERİCİLİ
KARACİĞER NAKLİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. VOLKAN İNCE
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEZAI YILMAZ**

MALATYA – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince olağan üstü hoşgörü ve sabır ile her zaman yanımda olan can yoldaşım sevgili eşim Zeynep İNCE ve biricik kızım Asya İNCE' ye ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, vizyonu ile ufku açan ve yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Sezai YILMAZ' a şükran duygularımı arz ederim.

Tez çalışmama önderlik yapan ve bu süreçte büyük özveride bulunan sayın hocam Prof. Dr. Sezai YILMAZ ve bu çalışmada emeği geçen sayın hocalarım Prof. Dr. Cüneyt KAYAALP, Doç. Dr. Burak IŞIK, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT'a ve asistan arkadaşım Dr. Veysel ERSAN'a teşekkür ederim.

Beni daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen başta Prof. Dr. Sezai YILMAZ hocam olmak üzere, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Cüneyt KAYAALP, Prof. Dr. Cengiz ARA, Doç. Dr. Burak IŞIK, Doç. Dr. Mehmet YILMAZ, Doç. Dr. Bülent ÜNAL, Doç. Dr. Cemalettin AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Dinçer ÖZGÖR, Yrd. Doç. Dr. Turgut PİŞKİN, Yrd. Doç. Dr. Abuzer DİRİCAN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ATEŞ, Yrd. Doç. Dr. Fatih ÖZDEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim.

Genel Cerrahi uzmanlık eğitim sürecim boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, genel cerrahi poliklinik, servis ve ameliyathane çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitim sürecimin ilk üç yılında mesleki bilgi ve engin tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Vedat KIRIMLIOĞLU'na şükran duygularımı arz ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Tablolar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Kısaltmalar	v
1. Girişve Amaç	1
2. Hepatosellüler Kanser	3
2.1. İnsidans	3
2.2. Risk faktörleri	3
2.3. Tanı	5
2.4. Evreleme	8
2.5. Prognostik Faktörler	10
2.6. Tedavi	12
2.6.1. Cerrahi Tedavi	12
2.6.1.1. Rezeksiyon	12
2.6.1.2. Karaciğer nakli	14
2.6.1.2.1. Kadaverik karaciğer nakli	14
2.6.1.2.2. Canlı vericili karaciğer nakli	18
2.6.2. Cerrahi Dışı Tedavi	20
2.6.2.1. Transarteriyel kemoembolizasyon	21
2.6.2.2. Lokal Ablasyon	21
2.6.2.2.1. Perkütan etanol enjeksiyonu	21
2.6.2.2.2. Radyofrekans Ablasyon	22
2.6.2.3. Sistemik tedavi	22
3. Materyal ve Metod	23
4. Bulgular	25
5. Tartışma	31
6. Sonuç	35
7. Özet	34
8. Abstract	35
9. Kaynaklar	36

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: HSK tanı kriterleri	8
Tablo 2: TNM evreleme sistemi	9
Tablo 3: Okuda evrelemesi	10
Tablo 4: CLIP evrelendirme sistemi	10
Tablo 5: HSK nedeniyle yapılan karaciğer transplantasyonunda bazı prognostik faktörler	11
Tablo 6: HSK'lı hastaların KN için seçiminde halen kullanılan kriterler	16
Tablo 7: HSK için CVKN yapan merkezler ve hasta seçim kriterleri	20
Tablo 8: Demografik ve klinik veriler	26
Tablo 9: Tek değişkenli varyant analiz tablosu	29
Tablo 10: Çok değişkenli varyant analiz tablosu	29
Tablo 11: Mortalite nedenleri	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: HSK için tanı algoritması	7
Şekil 2: Mazzafero ve ark.nın geliştirdiği metro bileti modeli	17
Şekil 3: Genel ve hastalısız sağkalım sonuçları	27
Şekil 4: Milan kriterlerine göre genel ve hastalısız sağkalım sonuçları	27
Şekil 5: Tek değişkenli analizde AFP'nin genel ve hastalısız sağkalım üzerine etkisi	28
 Grafik 1: Hepatoselüler kanser hastalarımızın etiyolojik dağılımı	 25

KISALTMALAR

1. **AASLD** : American Association for the Study of Liver Diseases
2. **AFP** : Alfa-fetoprotein
3. **ALT** : Alanin amino transferaz
4. **BT** : Bilgisayarlı tomografi
5. **CLIP** : The Cancer of the Liver Italian Program
6. **CVKN** : Canlı vericili karaciğer nakli
7. **DCP** : Des-y-karboksi-protrombin
8. **PET/CT** : Pozitron emisyon tomografi
9. **GVHD** : Graft versus host hastalığı
10. **HAT** : Hepatik arter trombozu
11. **HBV** : Hepatit B virüs
12. **HCV** : Hepatit C virüs
13. **HDV** : Hepatit D virüs
14. **HSK** : Hepatosellüler kanser
15. **KN** : Karaciğer nakli
16. **KR** : Karaciğer rezeksiyonu
17. **MELD** : Model for end stage liver disease
18. **MK** : Milan Kriterleri
19. **MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme
20. **NAFLD** : Non-alcoholic fatty liver disease
21. **NASH** : Non-alcoholic steatohepatit
22. **PEE** : Perkütan etanol enjeksiyonu
23. **PELD** : Pediatric end stage liver disease
24. **RFA** : Radyofrekans ablasyon
25. **SFSS** : Small for size sendromu
26. **SKN** : “salvage” karaciğer transplantasyonu
27. **SVO** : Serebrovasküler olay
28. **TAKE** : Transarteryal Kemoembolizasyon
29. **UCSF** : University of California, San Francisco
30. **UNOS** : United Network of Organ Sharing

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler kanser (HSK) karaciğerin en sık primer malignitesi ve mortalitedeki artışın ana nedenidir. HSK olgularının tedavi yaklaşımında aynı zamanda ciddi bir kronik karaciğer hastalığı veya sirozla mücadele etme zorunluluğu vardır. Hastaların % 75'i erkek olup tanı anında % 70-90'ı sirotiktir. Bu nedenle sadece malignitenin tedavisi değil, aynı zamanda altta yatan ciddi bir karaciğer hastalığının tedavisi de gereklidir (1,2).

Karaciğer nakli (KN) sirotik hastalarda, erken evre HSK'nın tedavisinde en iyi seçenektir. Bu durumu sınırlayan iki önemli faktör; yeterli greft bulunamaması ve hasta seçiminin sonuçlar üzerine etkisidir. HSK için yapılan karaciğer nakilleri ile ilgili erken deneyimler nakil sonrası kötü sağ kalım ve yüksek rekürrens oranlarıyla sonuçlanmıştır ve bu sonuçlardan suboptimal hasta seçimi sorumlu tutulmuştur (3-6). Bu nedenle organ kısıtlılığı da göz önünde bulundurularak belirli seçim kriterleri arayışına gidildi. Nakil yapılacak hastaları belirlemede, birbirinden farklı ve rakamlara dayanan çok sayıda kriter bildirildi. Mazzafero ve ark. 1996 yılında yayınladıkları makalede, daha sonra Milan Kriterleri (MK) olarak tanınan: radyolojik olarak saptanan tek tümör çapı < 5 cm veya en büyük < 3 cm ve en fazla 3 tümör olan hastalarda % 70'in üzerinde 5 yıllık sağkalım elde edilebildiğini gösterdiler (7). MK, halen günümüzde ABD'de UNOS ve Medicare tarafından kabul edilen kriterlerdir (8,9). Özellikle Uzak Doğu ülkelerinde karaciğer nakli için uygun organ bağışının çok sınırlı olması, bu hastaların tedavisinde canlı vericili karaciğer nakli (CVKN)'ni gündeme getirdi (10,11).

Biz HSK için Milan kriterleri içerisinde olan hastalara karaciğer nakli yapmaktayız. Ancak canlı donörü bulunan hastalarda makrovasküler invazyonun olmaması şartıyla, diğer yöntemlerle tümörün tedavi edilemediği durumlarda canlı vericili karaciğer naklini bir seçenek olarak sunmaktayız. Bu çalışmada bu kriterler göz önüne alınarak yapılan karaciğer nakli olgularımızın sonuçları değerlendirildi.

2. HEPATOSELLÜLER KANSER

2.1. İnsidans

Hepatosellüler kanser karaciğerin en sık primer malignitesi ve mortalitedeki artışın ana nedenidir: Dünyada erkeklerde en sık görülen 5. kanserdir (523,000 olgu, toplamda % 7.9), kadınlarda ise 7. sıradadır (226,000 olgu, toplamda % 6.5) (1).

Son yıllarda insidansı gittikçe artmaktadır. Tahminen tüm dünyada yılda 500,000 ila 1,000,000 arasında yeni HSK olgusu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle HSK en sık görülen malign hastalıklar arasında ve kansere bağlı ölümlerde 3. sıradadır. Özellikle viral hepatitlerin yoğun görüldüğü Asya ve Afrika sahra altı bölgelerinde endemik olup, en yaygın görülen kanserdir (12) ve daha az sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonuna bağlı siroz olguları nedeniyle Amerika ve Avrupa'da da insidansı gittikçe artmaktadır. (1).

2.2. Risk Faktörleri

HSK'lı hastaların % 80-90'ı viral hepatit ve alkole bağlı sirozla birliktelik gösterir. Herhangi bir nedenle gelişen siroz olguları HSK için risk oluşturmakla birlikte, hepatit B ve hepatit C, hemokromatoz, alkol kullanımı, α -1 antitripsin eksikliği, Budd-Chiari sendromu, porfiri, tirozinemi gibi hastalıklar ve anabolik androjenler, aflatoksin, thorotrast, polivinil klorid, azo boyaları, pestisidler, radyasyon ve oral kontraseptif kullanımı gibi birçok ajan da HSK gelişmesinde rol oynayan risk faktörleridir (13-17). Siroz tanısı konduktan sonra HSK gelişme insidansı yıllık % 3-10 arasındadır. HCV enfeksiyonu alındıktan 30 yıl sonra HSK gelişme riski maksimum görünmektedir (18-20).

HSK için majör risk faktörü kronik HBV enfeksiyonudur, tüm HSK'nın % 52'sini oluşturur. Bunu kronik HCV enfeksiyonu ve alkol kullanımı takip eder. (21)

HSK riski HBV sirozunda 8 kat, HCV sirozunda 4 kat artmıştır (22). HCV, HBV'den farklı olarak hepatosit DNA'sına entegre olmadığı için sirotik olmayan hastalarda HSK gelişmesi beklenmez. HBV için klinik özelliklere (yaş, cinsiyet, ailede HSK öyküsü, alkol tüketimi, serum ALT değeri, HBeAg durumu, serum HBV DNA değeri, HBV genotipi) dayalı nomogramlar HSK risk tahmininde kullanılabilir (23).

HCV ile enfekte hastaların % 20'sinin fibroz ve siroza ilerleyebileceği, bunlarında % 20'sinde de HSK gelişeceği tahmin edilmektedir (24). Sirotik olmayan hastalarda HSK için kümülatif 5 yıllık insidans % 5'in altındadır (25). HCV genotipinin hastalık progresyonunda önemli rol oynayıp oynamadığı halen tartışmalıdır. Genotip 1a, 1b ve genotip 4 karaciğer nakli sonrası fibroz ve siroza götürebilen daha agresif bir rekürrens oluşturur (26-28). İleri yaş, düşük trombosit sayısı, yüksek alkalen fosfataz değeri, yüksek elastografi değeri, özefagus varisi ve biyopside artmış proliferatif aktivite ya da dev hücre displazisi yüksek riski gösterir. Bununla birlikte yüksek risk özel takip stratejisi gerektirmez (29).

Viral hepatitli hastalarda alkol kullanılması sonucu gelişen alkolik karaciğer hastalığı HSK gelişimini daha da indüklemektedir (30,31). Dahası alkol, kronik viral hepatitler ve diğer metabolik risk faktörlerinin ilişkisi sinerjistik karsinojenik etkiye sahiptir (32,33).

Aflatoksin tümör-suppresör p53 geninde mutasyona neden olur ve HBV ile sinerjistik etki gösterir (34).

Obezite HSK için tespit edilmiş bir risk faktörüdür. Büyük bir prospektif kohort çalışmada karaciğer kanseri mortalite oranı, BMI > 35 olan erkeklerde ve kadınlarda, normal kilolu bireylere göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 4,5 ve 1,7 kat), (35).

Diyabet, özellikle tip 2'de, dolaylı olarak NAFLD (non-alcoholic fatty disease) ve NASH (non-alcoholic steatohepatitis) geliştirmesi yoluyla, HSK için bir predispozan durum olarak kabul edilmiştir (36).

Siroz aşamasına ulaşan hereditör hemokromatozis ve primer biliyer siroz artan HSK riski ile ilişkilidir (29). Ayrıca birçok kalıtsal metabolik durumlar artmış HSK riski taşırlar (37).

Tüm etiyojilerde bir erkek cinsiyet baskınlığı vardır (1). Bu, erkeklerde karaciğer karsinojenlerine ve hepatit virüs enfeksiyonlarına daha fazla maruz kalma oranı nedeniyle ya da kadınlarda Kupffer hücrelerinin IL-6 üretimindeki östrojen-aracılı

inhibisyon ile karaciğer hasarını azaltması ve kompensatuar proliferasyon yoluyla olabilir (38).

2.3. Tanı

Sirotik karaciğerdeki küçük nodüllerin tanısı zordur. Ultrason eşliğinde biyopsi altın standart olarak görünebilir fakat sirozda böyle küçük nodüller için tamamıyla güvenilir değildir; çünkü örnekleme hatası oluşabilir ve displastik nodülü iyi diferansiye HSK dan ayırt etmek çok zordur (39). Bu nedenle negatif biyopsi maligniteyi ekarte ettirmez (29). Ayrıca biyopsi esnasında iğne traktına % 2-3 oranında tümör hücresi ekilmesi riskinden dolayı da tartışmalıdır (40,41). Geleneksel boyama ile kesin tanı konulamayan durumlarda, glypican-3, ısı şok protein-70 ve glutamin sentetaz için immunohistokimyasal boyama ile tanı belirlenebilir (42). Ancak buna rağmen HSK'lı hastaların % 30'unda biyopsi tanısız değildir ya da lokalizasyonu nedeniyle kanama riskine bağlı biyopsi yapılamaz.

Sonuç olarak HSK tanısı sıklıkla kontrast tutulumuna dayalı görüntüleme kriterleri ile belirlenir. Lezyonun arteriyel fazda yoğun kontrast tutulumunu takiben venöz fazda yada geç fazda kontrast bırakması (wash out) HSK için spesifik kabul edilir (29,43). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bu değerlendirme için kabul edilen iki görüntüleme yöntemidir.

Kontrastlı ultrasonun HSK'da kullanımı, tanıda yanlış pozitifliğe neden olduğu için önerilmez (44-46).

Spesifik kontrast profili MRG ve BT ile saptanabildiği için, son AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) klavuzu 10 mm'den büyük lezyonlarda HSK tanısı için tek görüntüleme yönteminin kullanılmasını kabul etmiştir.

Görüntüleme kriterleri 1 cm den büyük lezyonlarda spesifik görünüm için kabul edildi ve pozitif prediktif değeri sadece MRG ile neredeyse % 100'dür (spesifite % 96.6, pozitif prediktif değer % 97.4). Eğer lezyon HSK'in tipik paternini göstermiyorsa biyopsi zorunludur (29). Kliniğimizde uygulanan HSK için tanı algoritması Şekil 1 ve Tablo 1'de gösterilmiştir. Şunu da belirtmek gerekir ki, küçük HSK tanısı için biyopsinin doğruluğu % 100 değildir. Displastik nodüllerde, patologlar arasında farklı yorumlar vardır, HSK tanısının yanlış negatif olduğu gibi yanlış pozitif sonuçları da vardır (39).

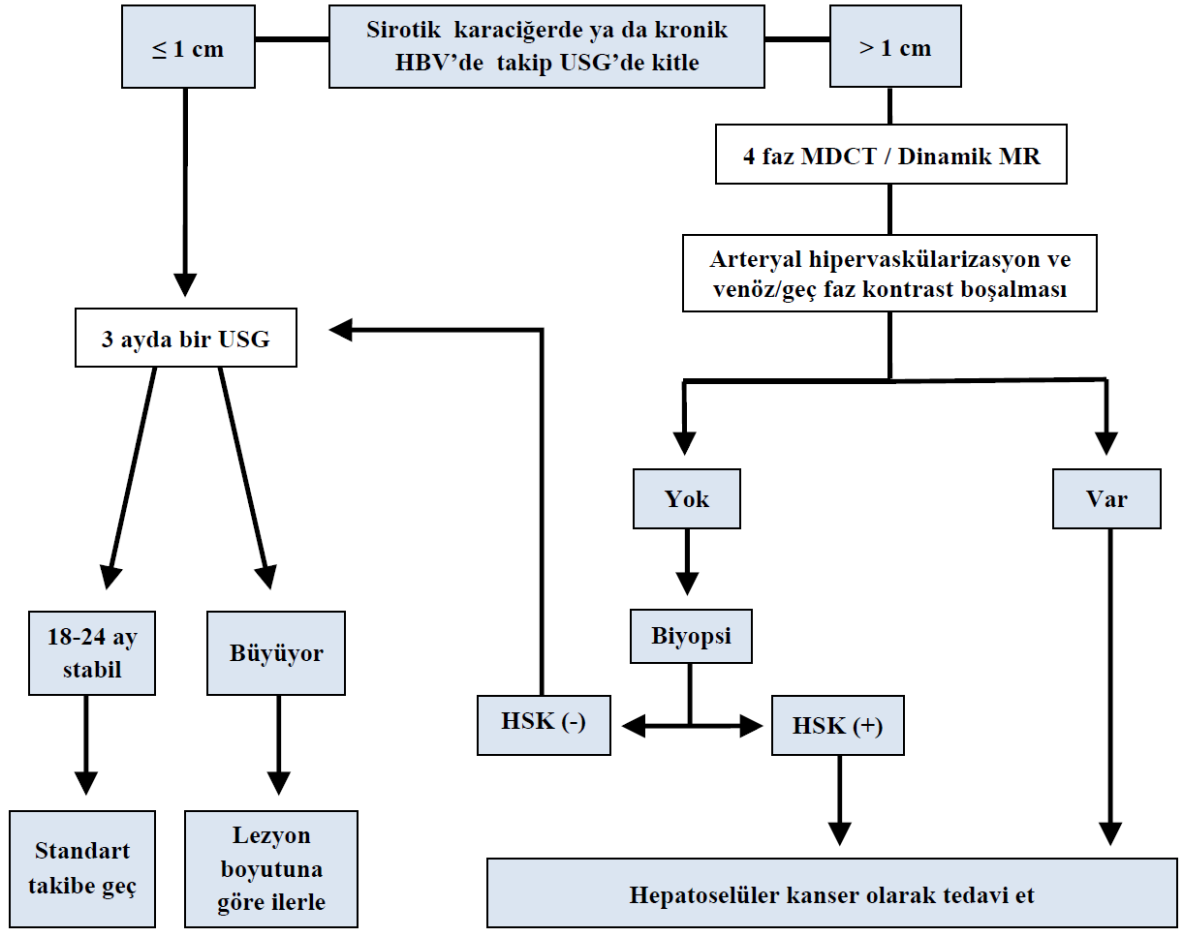
Serum AFP değerleri çok yüksek veya takiplerde yükselmeye devam ediyorsa tanı açısından değerlidir. Ayrıca gebelikte, hepatit ve germ hücreli tümörlerde AFP değerleri yükselebilir. AFP, HSK'lı olgularının % 70'inde yükselmiş olup 400 ng/mL üzerindeki değerler, germ hücreli tümör olmadığı durumlarda, tanı koydurucudur (47). AFP-negatif HSK olgularında prognoz daha iyi olmakla birlikte sağkalım yine de 1 yıldan azdır (48). Des-y-karboksi-protrombin (DCP) düzeylerinin de HSK tanısında prognostik önemi olan faydalı bir tümör belirteci olduğu bildirilmiştir (49).

Pozitron emisyon tomografi (PET/CT), özellikle küçük lezyonlarda, düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle geleneksel teknikler ile karşılaştırıldığında klinik karar vermede bir yararı yoktur (50).

Nakil ncesi hastanın HSK durumunu mümkün olduğunca doğru olarak tespit etmek son derece önemlidir. United Network of Organ Sharing (UNOS) Karaciğer ve İntestinal Organ Transplantasyon Komitesi hastaları nakil bekleme listesine almak için aşağıdaki kriterleri önermektedir (9):

1. Ultrasonografi, kompüterize tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve akciğer tomografisi kullanarak hastaların tümör sayısı ve büyüklüğü, herhangi bir ekstrahepatik metastaz veya makrovasküler invazyon olmadığı doğru şekilde belirlenmeli,
2. Hasta rezeksiyon için uygun aday olmamalı,
3. Belirlenmiş tümör 3 aylık periyotlarla BT veya MRG ile takip edilmeli.

Şekil 1: Kliniğimizde uygulanan HSK için tanı algoritması



Tablo 1: HSK tanı kriterleri (39)

Sitohistolojik Kriterler (International Consensus Group of Hepatocellular Neoplasia)
Geleneksel tanımlamalara göre malign hepatosit tanısı konur ancak, erken evre HSK tanısı için aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır: • Artmış çekirdek/sitoplazma oranıyla artmış hücre yoğunluğu (>x2) ve ince-trabeküler patern • Nodül içinde değişen sayıda portal yollar • Psödoglandüler patern • Yaygın yağlı değişiklik • Değişen sayıda portal alan dışında arterler • Stromal invazyon • İmmunohistokimyasal boyanma: ○ Glypican-3 ○ Isı şok protein 70 (HSP-70) ○ Glutamin sentetaz (GS)
Radyolojik kriterler Siroz ya da Hepatit B hastalarında > 1cm olan nodüller için geçerlidir
• BT ya da MRG’ de arteryal fazda artmış kontrast tutulumunu takiben venöz/geç fazda kontrast boşalması

2.4. Evreleme

HSK ve diğer karaciğer maligniteleri için birçok evreleme sistemi geliştirilmiş olup en sık kullanılan TNM evreleme sistemidir. TNM evreleme sisteminin 7. revizyonu 2009 yılında yapılmıştır (Tablo 2), (51). HSK’da karaciğer nakli için TNM evrelemesi “American Liver Tumor Study Group” tarafından modifiye edilmiştir (Tablo 6), (9). Modifiye sistemde Evre I ve II’deki hastalar KN’de en fazla yarar gören gruptur. Öte yandan TNM sistemi tümörün yaygınlığını göz önünde tuttuğundan, prognoz açısından hastaları sınıflandırmada yetersiz kalır. HSK’lı hastalarda tümör yükünün yanında remnant karaciğer fonksiyonu da prognoz üzerine diğer önemli bir faktör olduğundan, HSK için evreleme sisteminin bu iki faktörü kapsamaması gerektiği düşünülmüştür. Bu nedenle remnant karaciğer fonksiyonunu da göz önünde tutan evreleme sistemleri geliştirilmiştir (52-55). Okuda evreleme sisteminde tümör çapı, serum albumin ve bilirübin değerleri ve asit olup olmasına göre evre I, II ve III hastalık olarak evrenmiştir (Tablo 3), (52). Diğer bir evreleme sistemi olan "The Cancer of the Liver Italian Program" (CLIP) evrelemesinde Child-Pugh evresi, tümör

morfolojisi ve yaygınlığı, AFP değeri ve portal ven trombozu olup olmaması dikkate alınmıştır (Tablo 4), (53,56). Ancak bu evreleme sistemlerinin hiçbiri p53 gen ekspresyon profili gibi prognostik önemi olan moleküler belirteçleri kullanmamıştır.

Tablo 2: TNM evreleme sistemi 7. revizyon

Primer Tümör (T)			
Tx	Primer tümör bilinmivor		
T0	Primer tümör bulgusu yok		
T1	Soliter tümör, vasküler invazyon yok		
T2	Soliter Tümör. vasküler invazyon var veya < 5 cm multipl tümör		
T3a	5 cm den büyük multipl tümör		
T3b	Soliter veya multipl herhangi boyutta ve hepatik veya portal ven ana dallarda tutulma		
T4	Safra kesesinden başka diğer çevre organlara invazyon veya viseral peritona perforasyon		
Bölgesel Lenf Nodu (N)			
NX	Bölgesel lenf nodu tutulumu bilinmiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var		
Uzak Metastaz (M)			
Mx	Uzak metastaz bilinmiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Fibrozis Skoru (F)*			
F0	Fibrozis skoru 0-4 (fibrozis yok veya orta şiddetli)		
F1	Fibrozis skoru 5-6 (şiddetli fibrozis veya siroz)		
Evre			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	N0	M0
Evre IIIC	T4	N0	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Not: cTNM; klinik sınıflama, pTNM; patolojik sınıflamadır.

* Fibrozis skoru: Ishak ve ark. tarafından tanımlanan, 0-6 puan içerir (*J Hepatol.* 1995;22:696-699).

Genel sağkalım üzerine olan prognostik değeri nedeniyle önerilir.

Tablo 3: Okuda evreleme sistemi

Puan	0	1
Tümör boyutu	KC in <% 50 si	KC in >% 50 si
Asit	Yok	Var
Albümin (g/dl)	>3	<3
Bilirubin (mg/dl)	<3	>3

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

Tablo 4: CLIP evrelendirme sistemi

Parametre	Skor
Child-Pugh sınıfı	
A	0
B	1
C	2
Tümör morfolojisi	
Uninodüler ve yaygınlığı $\leq$ % 50	0
Multinodüler ve yaygınlığı $\leq$ % 50	1
Masif ya da yaygınlığı $>$ % 50	2
AFP	
< 400	0
$\geq$ 400	1
Portal ven trombozu	
Yok	0
Var	1

Skor 0 ile 6 arasında değişir; 4 ile 6 arası skorlar ilerlemiş hastalığı düşündürür, 0 ile 3 arası ise uzun dönem sağkalım potansiyeline sahiptir.

2.5. Prognostik Faktörler

Hastanın klinik durumu, karaciğer fonksiyonları, tümörün büyüklüğü ve evresi, AFP, Des- γ -karboksi-protrombin ve vasküler endotelyal büyüme faktörü serum düzeyleri prognozda önemli görünmektedir. Tümörün 5 cm den büyük, vasküler invazyon, lenf nodu tutulumu olması ve tümörün ileri histolojik evresi kötü prognozu

ifade eder (Tablo 5), (2). Tesadüfî olarak tespit edilen tümörler tüm grubun % 45'ini oluşturur ve bu grup daha küçük boyutlu, düşük histolojik dereceli daha az oranda multifokal ve bipolar, daha az oranda vasküler invazyon oluşturma eğilimindedir. Bilobar yayılım ve 60 yaş üstü tesadüfî olarak tümörün bulunması sağkalım açısından olumsuz faktörlerdir. HSK nedeniyle KN yapılan olguların % 50'sinin ölüm nedeni yine tümördür.

Tablo 5. HSK nedeniyle yapılan karaciğer naklinde bazı prognostik faktörler.

Tümör çapı
Lenf nodu tutulumu
Vasküler invazyon Görüntülemeye <u>Mikroskopik</u>
Histolojik grade
Multifokal tümör
Yaş > 60
Des-y-carboxy prothrombin serum düzeyi

TNM sınıflamasının altta yatan hastalığın ciddiyetini dikkate almadığı ve HSK'lı hastaların sağkalımı ile zayıf korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle daha doğru bir prognostik tahmin gereksinimini karşılamak amacıyla 2002 yılında "The model for end stage liver disease" (MELD) kavramı geliştirilmiştir. Bu modelde 3 aylık periyotlarla hastaların yaşam süresini mükemmel olarak tahmin etmek mümkün olmuştur (57,58). Bu model bekleme listelerindeki hastaların serum bilirubin, kreatinin ve INR değerlerini kullanarak mortalite risk skorunu hesaplamaktadır. Bu skorlamada hastalar 6 ila 40 arasında bir değer almakta ve en yüksek skoru alan hastaya nakil önceliği verilmektedir. Bununla birlikte, MELD skoru, karaciğer fonksiyonel rezervinin iyi olduğu, ancak hepatopulmoner sendrom, metabolik karaciğer hastalığı, HSK gibi, bekleme listesinde ölüm veya klinik bozulma riskinin yüksek olduğu durumlarda hastalığın şiddetini yansıtmada yetersiz kalmaktadır. Bu istisnai hastalara karaciğer nakli için öncelik skoru gereksinimi doğmuştur. Günümüzde Modifiye TNM evrelemesine göre Evre I HSK'lı hastalara öncelik puanı verilmemektedir, Evre II

HSK'lı hastalar ise 22 MELD istisnai öncelik puanı ile bekleme listesine alınmaktadır. Evre I ve II hastalar her üç ayda bir yeniden değerlendirilmektedir. Evre II hastalara bu üç aylık değerlendirme sonucunda halen Evre II'de iseler, % 10'luk mortalite artış riskine karşılık gelen ek 3 puan verilmektedir (9). Ülkemizde ise Evre I HSK'lı hastalar 20, Evre II HSK'lı hastalar ise 24 MELD istisnai puanı ile bekleme listesine alınmaktadır.

2.6. Tedavi

HSK'lı her hasta için en iyi tedavi seçeneği, birçok faktöre bağlı olarak değişir. Bu faktörler; lezyonların büyüklüğü ve sayısı, tümörün evresi, hepatik rezerv durumu, hastanın yaşı, hastanın genel tıbbi durumu ve en önemlisi de nakil için karaciğer bulunup bulunmamasıdır. En iyi tedavi seçeneği sirotik olmayan veya minimal sirotik hastalarda komplet rezeksiyonken, daha ileri evre sirotik hastalarda KN'dir. Ancak, bu tedavi seçenekleri tanı esnasında gerek karaciğer hastalığının ileri evrede olması, gerekse donör organ bulunamaması nedeniyle sıklıkla mümkün olmamaktadır.

Hepatik parankimal rezerv, tedaviyi planlamada esas rol oynayan faktördür. Zaten rezervi ileri derecede azalmış bir karaciğerde kemoterapi gibi hepatotoksik bir tedavinin yararı son derecede sınırlıdır. Bu nedenle tek potansiyel küratif tedavi yöntemi olarak cerrahi rezeksiyon veya KN gibi cerrahi yöntemler, etanol enjeksiyonu, kriyocerrahi veya radyofrekans ablasyon gibi sitodestruktif tedavi seçenekleri ön plana çıkmaktadır. Ancak var olan problemin boyutu göz önüne alındığında sitodestruktif tedaviler geçici çözüm sağlayan yöntemler olarak kabul edilmelidir.

2.6.1. Cerrahi Tedavi

2.6.1.1. Rezeksiyon

Mevcut rehberlere göre karaciğer rezeksiyonu (KR) için en uygun hasta grubu "Child A" sirozlu, henüz klinik portal hipertansiyon bulguları gelişmemiş soliter HSK'lı ve vasküler invazyonu olmayan hastalardır (59). Dekompanzasyon bulguları gelişmiş hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite çok yüksek olduğundan KR kontraendikedir. Erken sirozlu ve küçük HSK'lı hastalarda dahi perioperatif mortalitenin

% 0,5-21 arasında olduğu bildirilmektedir (60). Shah ve ark. bildirdikleri ardışık 193 olguluk (% 87 Child A, Child C hasta yok) seride, KR sonrası 34 aylık medyan izlem süresi sonucu % 51 rekürrens saptamışlardır (61). Llovet bu oranın 5 yılda % 70'lere varabildiğini bildirmektedir (15). Bu hastalara ne yapılması gerektiği konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. KR sonrası görülen yüksek rekürrens oranlarına rağmen bu hastaların nakil şansları ortadan kalkmamaktadır. Deneyimli merkezlerin literatüre soktukları bir diğer kavram ise "salvage" karaciğer nakli (SKN)'dir. Yeterli organ bulunamaması nedeniyle bu hastalar bekleme listesindeyken tümör progresyonu nedeniyle listeden düşmesi beklenmeden ilk prosedür olarak KR yapılır. Ardından intrahepatik rekürrens ya da dekompanzasyon geliştiren hastalara KN uygulanır. Bu yöntemi savunanlara göre önemli bir avantaj, agresif tümörü olan hastaların klinik ve histopatolojik olarak fark edilerek, eldeki organların en çok yarar görecektir hasta grubuna kaymasını kolaylaştırmasıdır (62). Buna karşın Brousse grubu; SKN sonrası hastalarla KN'nin ilk tedavi olarak uygulandığı hastaları kıyasladığında: SKN'nin perioperatif mortalitesinin daha fazla, tümör rekürrensi oranının daha yüksek ve 5 yıllık sağkalımın daha az olduğunu bildirmişlerdir (63).

Japonyadan yapılan bir çalışmada; HSK'si olan 12,000 den fazla hastaya hepatik rezeksiyon, kemoembolizasyon veya alkol enjeksiyonu yapılmış, soliter tümörü olan hastalarda rezeksiyonun diğer iki yöntemden daha başarılı bir tedavi modalitesi olduğu tespit edilmiştir (64). Fransız bir grup rezektabl olmayan HSK vakalarında kemoembolizasyon ve konservatif tedaviyi karşılaştırmışlar ancak sağkalım açısından anlamlı fark bulmamışlardır (65).

Karaciğer rezeksiyonu yapılacak olan HSK'lı hastalarda perioperatif nutrisyonel desteğin operasyon sonuçlarını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir. Örneğin; operasyon öncesi 14 gün boyunca i.v. dallı zincirli amino asit, dekstroz ve lipid emülsiyonu verilen hastalarla, hiçbir destek tedavisi verilmeyen 124 hastalık randomize bir çalışmada nutrisyonel destek sağlanan hastalarda operasyon sonrası daha az septik komplikasyonlar, asit kontrolünde daha az diüretik ihtiyacı, daha az ağırlık kaybı olmuş ve karaciğer fonksiyonları daha erken düzelmiştir (66).

Karaciğerde rezeksiyon sonrası remnant karaciğerde yüksek oranda tümör rekürrensine neden olan 3 faktör vardır. Bunlar; 1. cerrahi manuplasyon esnasında tümör hücrelerinin yayılması; 2. rezeksiyon esnasında tespit edilemeyen intrahepatik

metastazların varlığı; 3. sirotik karaciğerde, özellikle HCV enfeksiyonlu hastada, yeni primer tümör oluşması. HSK nedeniyle parsiyel karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda yeni lezyon geliştiğinde alternatif tedavi total hepatektomi ve nakildir.

2.6.1.2. Karaciğer Nakli

Karaciğer naklinin cerrahi rezeksiyona birçok üstünlüğü vardır. Bunlardan ilki; zaten HSK % 80-90 hastada siroz zemininde geliştiğinden dolayı karaciğer fonksiyonları bozuktur ve KN zaten gereklidir. İkincisi; karaciğer ve tümör birlikte çıkarılır. Üçüncüsü; Özellikle HCV sirozunda HSK genellikle multifokaldır ve sadece total hepatektomi tümör potansiyeli olan kaynağı ortadan kaldırır.

2.6.1.2.1. Kadaverik karaciğer nakli

KN sirotik hastalarda, erken evre HSK'nın tedavisinde en iyi seçenektir. Bu durumu sınırlayan iki önemli faktör; yeterli greft bulunmaması ve hasta seçiminin sonuçlar üzerine etkisidir. Yaklaşık 3 dekad kadar önce HSK nedeni KN'lerin sonuçları oldukça kötüydü. Bu nedenle organ kısıtlılığı da göz önünde bulundurularak belirli seçim kriterleri arayışına gidildi. Mazzafero ve ark. 1996 yılında yayınladıkları makalede, daha sonra Milan Kriterleri (MK) olarak tanınan: radyolojik olarak saptanan tek tümör çapı < 5 cm veya en büyük < 3 cm ve en fazla 3 tümör olan hastalarda % 70'in üzerinde 5 yıllık sağkalım elde edilebildiğini gösterdiler (7).

Mazzeferro ve arkadaşlarının 35'i Milan kriterlerine uyan HSK nedeniyle KN yapılan 48 hastalık serisinde, Milan kriterlerini karşılayan hastaların toplam ve 26 aylık rekürrensiz sağkalımı sırasıyla % 92 ve % 85 bulunmuştur. Kriterleri karşılamayan diğer 13 hastanın toplam ve rekürrensiz sağkalımı sırasıyla % 59 ve % 50 bulunmuştur (7). Hastalığın rekürrense ve mortaliteye etkisi olan 5 faktör tanımlanmıştır. Bunlar; tümörün çapı > 5 cm, vasküler invazyon, pozitif lenf nodu, bilobar yayılım ve histolojik evredir (67,68). Bazı yazarlar bu faktörlerin yanında immunsupresyonun tipi ve yoğunluğunun da tümör rekürrensine ve dolayısıyla sağkalıma etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Örneğin siklosporin A'nın kümülatif dozu ile tümör rekürrens riski arasında bir ilişki olduğuna işaret etmişlerdir. KN yapılan ve 15 yıl boyunca takip edilen 82

hastadan rekürrens gösteren hastaların, rekürrens göstermeyen hastalara göre daha fazla siklosporin aldığı tespit edilmiştir (135 grama karşılık 106 gram) (69). Son zamanlarda immunsupresyon rejimine giren Rapamisin'in HSK nedeniyle nakil yapılan olgularda antiproliferatif etki ile rezidü tümör hücrelerini potansiyel olarak inhibe ederek tümör nüksünü önlemede katkısının olduğu düşünülmektedir.

Yao ve arkadaşları Milan kriterlerini genişletmenin güvenli olup olmadığını araştırmışlar ve kendi hasta popülasyonlarını 12 yıldan daha uzun bir süreyle "University of California, San Francisco (UCSF) kriteri olarak bilinen kriterlere göre analiz etmişler. Başlangıçta UNOS (Milan) kriterlerini karşılayan 70 hasta prospektif olarak takip edilmiş. HSK'lı bir hasta için karaciğer bekleme süresi (MELD/PELD öncesi) yaklaşık 20 ay olup bekleme süresince 11 hastanın Milan kriterlerinin dışına çıktığını tespit edilmiş, kriterlerden düşme oranı ilk 9 ay için % 2.5 iken bu oran 15 aylık bekleme süresinde hızla artarak % 25'e çıkmıştır. KN yapılan, tümör yükü ile UCSF kriterlerini (bir adet tümör <6.5 cm, en büyüğü <4.5 cm olan 3 veya daha az sayıda ve total <8 cm tümör) karşılayan 14 hastanın sağkalımının Milan kriterleri ile kıyaslanabilir nitelikte olması nedeniyle Milan kriterlerinin transplantasyon kabul eşiğinin yüksek olduğunu ve nakilden yarar görecektir hastaları gereksiz yere elimine ettiğini düşündürmüştür.

Yao ve ark. 2001 yılında, eksplant verilerine dayanarak yayınladıkları UCSF kriterleri ile MK'nın genişletilerek benzer sonuçlar elde edilebileceğini bildirdiler, ertesi yıl Barselona Klinik Karaciğer Kanseri Grubu daha da genişletilmiş kriterler yayınladı (70) (Tablo 6).

Tablo 6: HSK'lı hastaların KN için seçiminde halen kullanılan kriterler. (Modifiye TNM, UCSF, BCLC kriterleri)

Seçme Kriterleri	Tanımlama	
Modifiye TNM sınıflaması (ALTSG Modifikasyonu)	Evre I T1 Evre II T2 Milan (UNOS) kriterleri Evre III T3 Evre IV T4a T4b N1, M1	1 nodül < 1.9 cm 1 nodül 2-5 cm, 2-3 nodül hepsi ≤3cm 1 nodül > 5 cm, 2-3 nodül 1 > 3 cm >4nodul, herhangi çapta; gross vasküler invazyon yok Herhangi T, gross vasküler invazyon var Metastaz
UCSF Kriterleri	Kriterler içinde Kriterleri aşan	1 nodül < 6.5 cm; 2-3 nodül hepsi < 4.5 cm; total çap < 8 cm 1 nodül > 6.5 cm; 2-3 nodül 1 > 4.5 cm; total çap > 8 cm; TNM IV
BCLC Kriterleri*	Kriterler içinde Kriterleri aşan	1 nodül < 7 cm; 2-3 nodül hepsi < 5 cm; < 5 nodül hepsi < 3 cm 1 nodül > 7 cm; 2-3 nodül 1 > 5 cm; 4-5 nodül 1 > 3 cm; TNM IV(> 5 nodül)

*BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) kriterlerini de aşan tümörlerde canlı vericili karaciğer nakli için önerilmiştir.

UCSF kriterleri bugün UNOS tarafından MK yerine geçmek üzere ciddi olarak değerlendirilmektedir. Yine de UCSF kriterlerinin önemli bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Birinci eleştiri UCSF kriterlerinin preoperatif radyolojiye değil de postoperatif eksplant patoloji sonuçlarına dayanmasıdır ve preoperatif radyolojinin hastalarını % 20-30 oranında düşük evreleyebildiği bilinmektedir (71). Dahası, MK'yı aşan tümörü olup da UCSF kriterleri içerisinde kalan tümörü olan hastalar tüm nakil grubunun % 10'dan azını oluşturmaktadır (72). Bir başka deyişle, kriterler HSK havuzuna en çok % 10 oranında daha fazla organ sağlayacaktır.

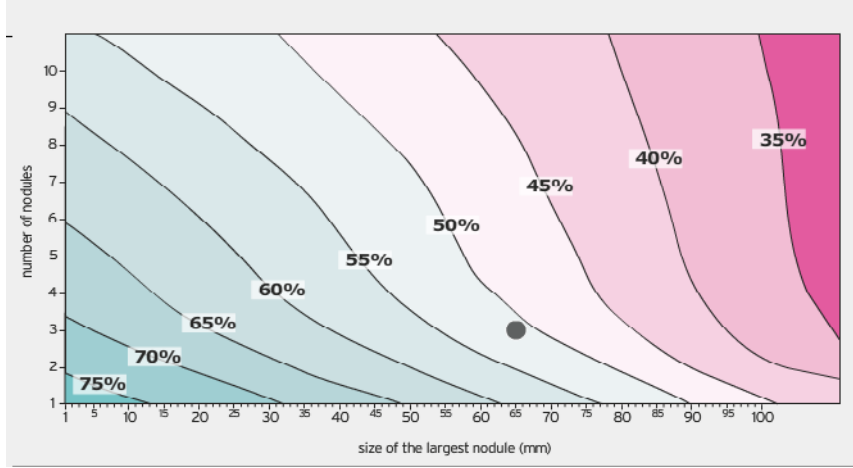
Yakın zamanda MK'nin genişletilmesini değerlendirmek üzere Avrupa'dan 24 merkez bir araya gelerek, posttransplant değerlendirmede tümör boyutu MK'yi aşan 466 hastalık bir veri merkezi oluşturdular (<http://www.hcc-olt-metroticket.org>). Bu veri tabanına ait hesap makinesi kullanıldığında, örnek vermek gerekirse; en büyüğü 6.5 cm olan 3 tümör nodülü olan hastanın 5 yıllık sağkalımı % 51 olmakta, eğer vasküler invazyon varsa bu oran % 39'a düşmekte, yoksa % 61'e çıkmaktadır. Bunun gibi modeller klinisyene, hastaların bireysel durumlarını değerlendirirken ve hastalarla eldeki verileri tartışırken faydalı olabilir (Şekil 2).

Şekil 2: Mazzafero ve ark.'nın geliştirdiği metro bileti modeli.

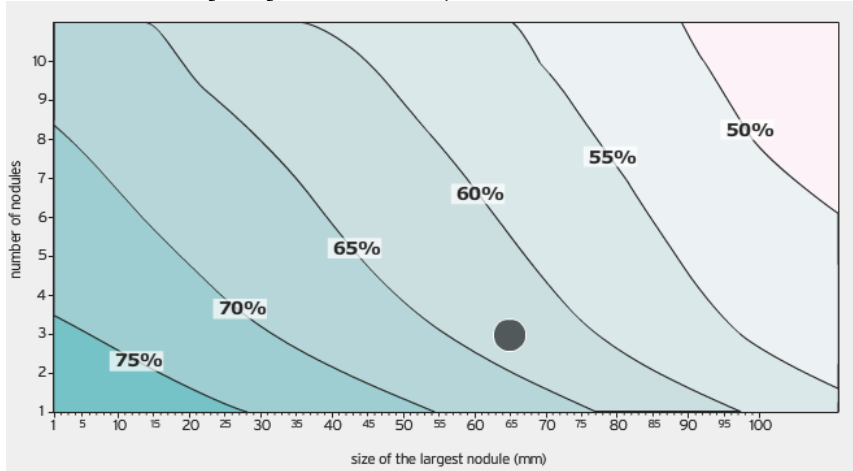
Örnek hasta: Tümör 65 mm, 3 nodül var: 5 yıllık beklenen sağkalım.

(<http://www.hcc-olt-metroticket.org/calculator/result5tot.php?diam=65&nod=3&unit=mm> sitesinden alınmıştır.)

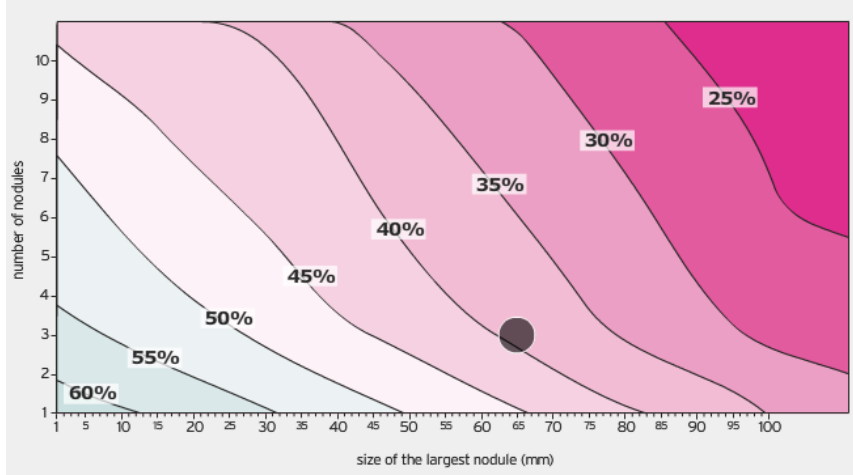
Vasküler invazyon belirtilmemiş: % 51 (% 95 Confidence Interval: % 47.7 - % 54.2)



Vasküler invazyon yok: % 62.9 (% 95 Confidence Interval: % 57.6 - % 67.8)



Vasküler invazyon var: % 39.2 (% 95 Confidence Interval: % 33.5 - % 44.8)



Hastaların belirli kriterlere göre bekleme listelerine alınmasının bir diğer yönü de, tümör progresyonu nedeni ile hastanın listeden çıkartılabilesidir. Bilindiği üzere ABD'de hastalar dekompanse karaciğer sirozu tanısıyla bekleme listesindeyken şayet HSK saptanırsa listede yukarı çıkmalarını sağlayacak öncelik puanı kazanırlar ve bu puan hastanın listede geçirdiği 3 aylık periyotlarla artar. Ancak, tümörleri MK'yi aşan bir boyuta gelirse MELD skorlarına eklenen öncelik puanlarını yitirmektedirler. Avrupa'da birçok merkezde bu hastalar listeden düşmezler. Öte yandan "child A" sirozlu hastalar hariç baka bir küratif tedavi imkânı olmadığından listeden düşme oranının önemi sınırlıdır. Aslında bu noktada CVKN devreye girebilir. Bilindiği üzere bu hastalar da HSK, karaciğer yetmezliğinden daha ön planda olan bir sorun olduğundan teknik olarak iyi yapılmış CVKN ile gelen parsiyel greftin bu hastalara yetmesi beklenir. Yakın zamanda, Markov modeli kullanılarak yapılan bir analizde HSK'lı hastalar için bekleme listesinde geçen süre 7 ayı aşacaksa CVKN maliyet-etkin bulunmuştur (73).

Kadavra organ bağışının çok düşük olduğu Uzak Doğu ülkelerinde HSK hastaları için CVKN tek alternatifti. Milyonda 3'ün altında organ bağışı oranıyla ülkemizi de bu gruba dahil etmek yanlış olmayacaktır (74). Merkezlerin hasta seçiminde daha rahat davranabildiği Avrupa ülkelerinde MK'yi aşan hastalara canlı ve kadavra karaciğer nakli imkânı tanınmaktaydı (75,76).

2.6.1.2.2. Canlı vericili karaciğer nakli

Birçok Uzak Doğu ülkesinde HSK halen en sık kanser olup, bu durum organ bağışının milyonda 2'nin altında olduğu bu ülkelerin zaten oldukça sınırlı olan imkânlarını daha da zorlaştırmaktadır. Bu ülkelerde özellikle sağ lob CVKN'nın başarılı ve güvenli bir teknik işlem olarak yerleşmesi çok daha fazla sayıda hastanın karaciğer naklinden fayda görmesine imkân vermiştir (77). Burada CVKN'nın bazı teorik avantajları önemlidir. Hasta vericisi ile geldiğinden sınırsız bir organ havuzu doğmaktadır; bekleme süresi ortadan kalkmakta ve hastalar hastalık ilerlemeden elektif olarak ameliyat edilebildiklerinden listeden düşme riski de söz konusu değildir. Yakın zaman içerisinde HSK için yapılan CVKN ile çok başarılı sonuçlar yayınlanmıştır (78, 79). Her ne kadar CVKN sonuçlarının kadavra KN sonuçları ile benzer olduğu birçok seride bildirilse de, Poon ve ark. kısa süre önce yayınladıkları izlemde tümör rekürrensi

açısından risk artışı olduğunu saptamışlardır (80). Bunun bir nedeni, CVKN'nın bekleme listesindeyken düşmenin getirdiği biyolojik seleksiyonu ortadan kaldırdığı için agresif tümörü olan hastaların da nakil edilmiş olması olabilir. Spekülatif bir argüman da görece olarak "small-for-size" greftin neovaskülarizasyon-rejenerasyon prosesinin tümör büyümesini de potansiyel olarak tetikleyip hızlandırabileceği hipotezidir (81).

KN esas olarak erken HSK'sı olan "Child B-C" sirozlu hastalara önerilmektedir. "Child A" hastalara nakil gerekliliği bugün aktif bir tartışma konusudur. Yakın zamandaki çalışmalara göre karaciğer fonksiyonları korunmuş erken evre HSK'lı hastalarda karaciğer rezeksiyonu ile % 70'lere varan 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir ki, bu KN sonuçları ile benzerdir (75,79). Öte yandan, hastalarına yardım etmeye çalışan karaciğer donörlerine, riskleri olarak % 14-21 arasında morbidite ve % 0,4-1 civarında mortalite barındıran bir ameliyat önerilirken, fayda-zarar ilişkisi dikkatlice ölçülmelidir. Bugün Uzak Doğu'da birçok merkez, karaciğer fonksiyonları korunmuş erken evre HSK'lı hastalarda karaciğer rezeksiyonunu ilk basamak tedavi olarak uygulamaktadır (75,79,82).

Son olarak Doğu ve Batı dünyasının uzlaşmadığı önemli bir nokta, batı dünyasının; doğudan yayınlanan birçok çalışmaya rağmen, elde yeteri kadar açık ve kesin kanıt olmadığı savına dayanarak belirlenen kriterleri aşan hastalara CVKN önerilmesinin donörlere getireceği riskin etik olarak kabul edilemez olmasını savunmalarıdır. Yakın zamanda yayınlanan, doğu ve batıdan uzmanları bir araya getiren bir çalışmada muhafazakâr bir bakış açısını savunmanın doğru olacağına vurgu yapılmaktadır (83).

Canlı donörden sağ lob alınarak KN yapılan 308 hastanın 21'inde HSK tespit edilmiş ve bunlardan tümör boyutu < 2 cm olanların tümörsüz olgularla eşit sağkalım göstermişlerdir (84,85).

Asya ve Amerika'da bulunan birçok merkezde canlı donörden KN yapılmaktadır (86,87). Bu donörler genellikle alıcının akrabası olmakla birlikte bu uygulama birtakım etik problemleri de beraberinde taşımaktadır. Nitekim donörde birtakım ciddi morbidite ve bazı ölümler de bildirilmiştir. Hem donöre ait ciddi riskler, hem de MELD skorunun kullanılması sonucu karaciğer malignitesi olan hastaların kadavra kaynaklı karaciğer bekleme sürelerinin kısalması nedeniyle canlı donörden yapılan KN sayısında azalma

beklenebilir ancak organ bağışının yetersiz olduğu ülkelerde canlı donörden yapılan KN devam edecek görünmektedir.

Ayrıca, donör havuzunu genişleterek bekleme süresini daha da kısaltmak için gösterilen çabalar sürmektedir. Bu çabalar marjinal donör kullanma kavramını geliştirmiş olup, marjinal donör kavramı; 50 yaşın üstünde, yağlı karaciğeri veya viral hepatiti (B veya C) pozitif olan donörleri ifade eder. Split KN, herediter transthyretin amiloidozlu hastalarda domino transplantasyonu ve canlı donörden yapılan nakil donör havuzunu genişletmeye yönelik diğer çabalardır (88).

HKS'lı hastalarda, ağırlıklı olarak CVKN gerçekleştiren merkezler ve seçim kriterleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: HSK için CVKN yapan merkezler ve hasta seçim kriterleri

Merkez	Tümör kriterleri
Kyoto, JAPONYA, 2007 (89)	- Nodül sayısı ≤ 10 - En büyük nodül ≤ 5 cm - PIVKA II ≤ 400 mAU/ml
Tokyo, JAPONYA, 2007 (90)	- Nodül sayısı ≤ 5 - En büyük nodül ≤ 5 cm
Berlin, ALMANYA, 2007 (91)	- Nodül sayısı sınırsız ya da - En büyük nodül ≤ 6 cm ve toplam nodül boyutu ≤ 15 cm
Asan, KORE, 2008 (92)	- Nodül sayısı ≤ 6 - En büyük nodül ≤ 5 cm - Makrovasküler invazyon yok
Milan (Up to seven) İTALYA, 2009 (93)	Nodül sayısı ve en büyük nodülün boyutu (cm) toplamı ≤ 7

2.6.2. Cerrahi Dışı Tedavi

Son on yılda giderek popülerize olan bir başka yaklaşım da daha az invaziv, morbiditesi çok daha düşük ve mortalitesi tüm serilerde % 1'lere dahi yaklaşmayan perkütan yöntemlerdir. Bu yöntemlerle ilgili deneyim arttıkça ve kullanılan cihaz

teknolojileri geliştikçe başarı oranı artmakta ve çoğu durumda söz edilen yöntemlerin bir kombinasyonunu uygulamak mümkün olmaktadır. Bu durum HSK tedavisinde multimodal yaklaşımı gündeme getirmiştir.

2.6.2.1. Transarteriyel Kemoembolizasyon

Bir dizi çalışma TAKE'nin KN öncesi sistemik kemoterapi ile ya da tek başına kullanıldığında etkinliği konusunda farklı sonuçlar ortaya koymuş, Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde TAKE'nin KN öncesi neoadjuvan tedavi olarak kullanılmasını desteklemek için yeterli delil olmadığını saptamıştır (94). Bu analizde: TAKE'nin uzun dönem sağkalımı arttırmadığı ve bekleme listesinden düşmeyi azaltmadığı bildirilmiştir. Ancak Hong Kong ve Barselona gruplarından gelen iki randomize kontrollü çalışmada: TAKE'nin unrezektabl HSK'lı, karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda sağkalımı hiçbir tedavi almayan gruba göre uzattığı bildirilmiştir (95,96). Bu konuda daha geniş serilere ve iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.2.2. Lokal Ablasyon

Son yıllarda ablatif tedavilerin [radyofrekans ablasyon (RFA), perkütan etanol enjeksiyonu (PEE)] popülaritesi artmıştır. Bu tedavilerin erken HSK'lı hastaların bekleme listesindeyken tedavilerinde elde edilecek kısmi ya da tam yanıtlarla listeden düşme oranını azalttığı vurgulanmaktadır. Henüz literatürde KN öncesi dönemde bu iki yöntemi birbiriyle kıyaslayan randomize prospektif çalışma bulunmamaktadır.

2.6.2.2.1. Perkütan Etanol Enjeksiyonu

Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) küçük tümörlerin ablasyonu için faydalıdır. Dehidratasyon, koagülatif nekroz ve vasküler tromboz kombinasyonu ile tümör hücreleri öldürülür. Boyutu 2 cm'den az tümörler tek seferde ablate edilebilir ancak daha büyük bir tümör için birden çok enjeksiyon gerekebilir. Beş cm'den küçük tümörler için bildirilen uzun dönem sağkalım % 24 ila % 40 arasındadır, ancak PEE ile rezeksiyonu karşılaştıran randomize çalışmalar yoktur.

Perkütan asetik asit enjeksiyonu, PEE'ye benzer bir tekniktir fakat daha güçlü nekrotizan etkisi vardır, septalı tümörlerde daha faydalıdır (97).

2.6.2.2.2. Radyofrekans Ablasyon Tedavisi

Teknik olarak operatöre bağımlı olan RFA ile % 26-96 oranında tam kontrol oranları bildirilmektedir (96). Bu oransal farklılığın nedeni işlemin uygulayana bağımlı olması olabilir. Termal ablasyon kateterinin ulaşmasının teknik olarak mümkün olmadığı yerlerde ve ana vasküler yapılar çevresinde işlemin başarı şansı azalmaktadır. Her ne kadar iğne trasesi boyunca tümör ekimi gibi az sayıda da olsa bilinen riskine rağmen bu noninvaziv modalite 3 cm'den küçük HSK'ların tedavisinde başarılı bir yöntemdir.

2.6.2.3. Sistemik tedavi

İlerlemiş HSK'sı olan hastalarda kemoterapi birçok nedenden dolayı rutin olarak kullanılmaz. HSK rölatif olarak kemoterapiye dirençli bir tümördür. Bu durum p-glikoprotein, glutatyon-S-transferaz, ısı şok proteinlerini içeren ilaca direnç genlerinin ekspresyonuna ve p53'de mutasyona bağlıdır. İlerlemiş HSK'i olan hastalarda kemoterapinin yararını ölçmek zordur çünkü sağkalım sıklıkla tümörün saldırganlığı veya sistemik tedavinin etkisinden ziyade karaciğer disfonksiyonunun derecesiyle ilişkilidir. Sistemik kemoterapiyi altta ciddi karaciğer disfonksiyonu olan hastalar tolere edemez. HSK ile ilgili klinik araştırmalar farklı hasta popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir. Örneğin Asya'dan bildirilen çalışmalarda hastalar daha genç olmaya ve kronik hepatit B veya C hepatitine bağlı kompanse sirozu olan hastalarken, Kuzey Amerika veya Avrupa'dan bildirilen çalışmalarda hastalar tipik olarak 60 yaş üzeri, alkolik siroz ve komorbid hastalıklara sahiptir. Bu durum kemoterapi toleransı, dozu ve yan etki profillerini değiştirir. Ayrıca belirgin sirozu olan hastalarda kemoterapinin etkinliği düşüktür. Doksorubisin, tamoksifen, megastrol, interferon alfa, antiandrojenler ve sorafenibi içeren çeşitli kemoterapotik ilaçlar randomize kontrollü çalışmalarda denenmiş veya karşılaştırılmıştır. Sorafenib dışında sağkalım ve tam yanıtta fark edilebilir bir yarar göstermeksizin belirgin toksisiteye yol açmıştır (98).

3. MATERYAL – METOD

Nisan 2006 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Transplantasyon Ünitesi'nde HSK tanısıyla KN yapılan 105 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri olarak; ameliyat öncesinde patolojik veya görüntüleme yöntemleriyle HSK ve siroz tanıları almak ve bu tanılarla CVKN uygulanmış olmak, ameliyat sonrasında (KN sonrası total hepatektomi materyalinde) patolojik incelemede rastlantısal olarak HSK saptanması ve hastaların retrospektif kayıtlarına ulaşılabilmesi esas alındı.

KN sonrası erken dönemde (ilk bir ay) kaybedilen ve Kadaverik KN uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu kriterler dikkate alındığında çalışmaya 74 hasta dahil edildi. Otuzbir hasta çalışma dışı bırakıldı. Kliniğimizde HSK'lu hastalara, canlı vericili karaciğer nakli yapmak için ekstrahepatik hastalık ve/veya makrovasküler invazyon olmaması dışında bir kriter aranmamaktadır. Ameliyat öncesinde bilgisayarlı tomografi, kan AFP değeri ve rutin biyokimyasal analizler yapıldı. Ameliyat sonrasında hastalar aylık periyodlarla kontrole çağırılarak kan AFP değerlerine bakıldı, AFP değeri yüksek çıkan hastalara multislice karın tomografi çekilerek rekürrens araştırıldı. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi hasta veya hasta yakınları telefonla aranarak sağkalım bilgilerine ulaşıldı.

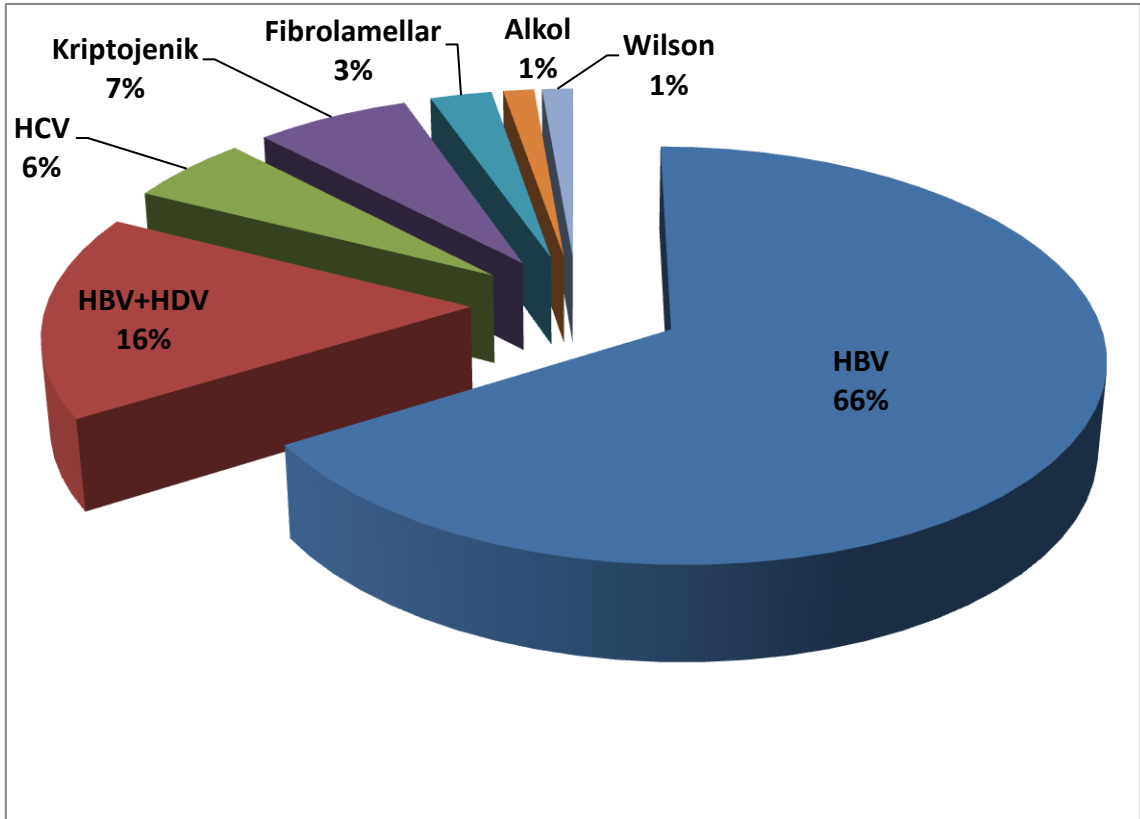
Demografik veriler, tümör özellikleri, karaciğer fonksiyonları ve sağkalım parametreleri değerlendirildi. Tek değişkenli Kaplan-Meier ve çok değişkenli Cox

proportional hazards modeli ile genel ve hastalıksız sağkalım analizi yapıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların 65'i (% 88) erkek, 9'u (% 12) kadındı. Ortalama yaş 53'tü (19-69). HSK etiyojijisinde, HBV % 66 (n=49) ile ilk sıradaydı. Bunu takiben % 16'sinde (n=12) HBV ile beraber HDV koenfeksiyonu vardı. Diğeri etiyojijik nedenler sıklık sırasıyla, kriptojenik % 7 (n= 5), HCV % 6 (n=4), fibrolamellar HSK % 3 (n=2), alkol % 1 (n=1), Wilson % 1 (n=1) idi (Grafik 1).

Grafik 1: Hepatosellüler kanser hastalarımızın etiyojijik dağılımı



Takip süresi ortanca 12 (2-52 ay), ortalama 18 ± 2 aydı.

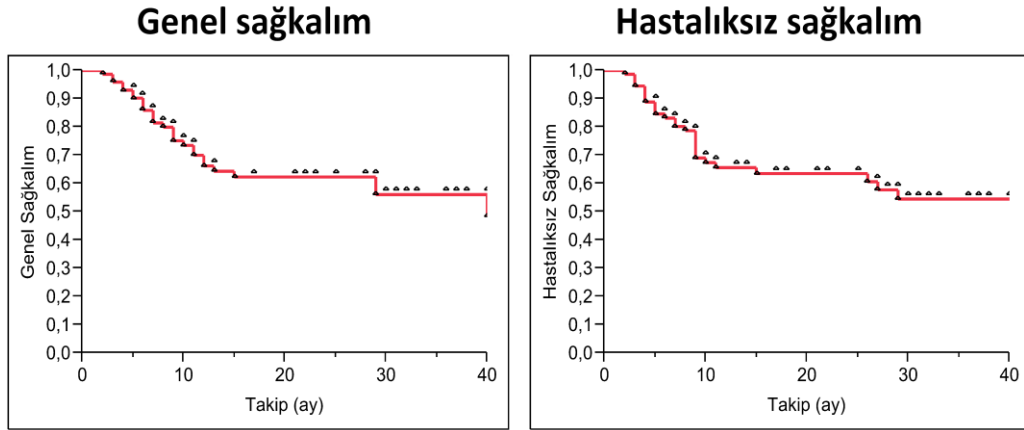
Tablo 8: Demografik ve klinik veriler

Parametre	
Yaş (yıl)	53 (19-69)
Cinsiyet	
Kadın	9(%12)
Erkek	65(%88)
Ortalama dominant tümör boyutu (cm)	5.2 $\pm$ 0.5 4(0.3–20)
Tümör sayısı (n)	
< 10	63 (%85) (1-7)
> 10	11 (%15)
Sirotik / Nonsirotik (n)	69 (%93) / 5 (%7)
Child Sınıfı	
A	22 (%30)
B	35 (%47)
C	17 (%23)
MELD skoru	13 (6-41)
MILAN kriterleri	
İçinde (+)	32 (%43)
Dışında (-)	42 (%57)
AFP (IU/ml)*	
< 200	53 (%74)
> 200	19 (%26)
Takip süresi (ay)	
Ortanca	12 (2-52)
Ortalama	18 $\pm$ 2

* Karabulut K, et al. Surg Endosc. 2011; DOI 10.1007/s00464-011-1983-8. (99)

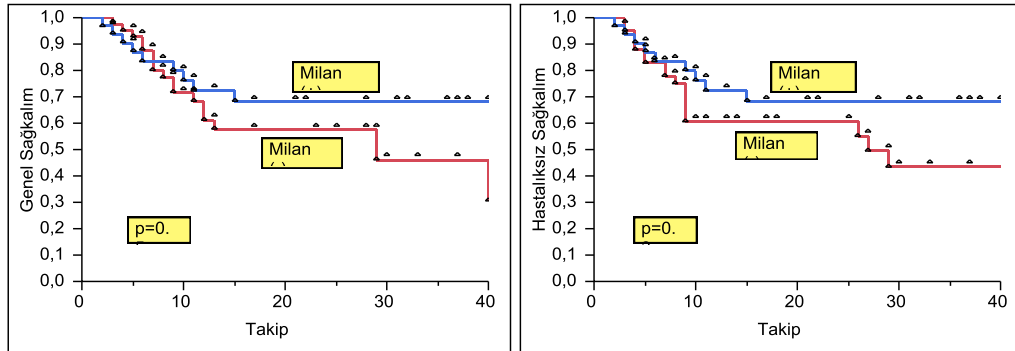
1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sırasıyla % 66, % 62, % 56, ve % 65, % 60, % 54 idi. 1 ve 2 yıllık genel sağkalım, Milan kriterleri içindeki hastalarda % 72 ve % 68, dışındakilerde sırasıyla % 61 ve % 58'di. Hastalıksız sağkalım oranları, 1 ve 2 yıl için Milan kriterleri içinde kalan hastalarda % 72 ve % 68 iken, dışındakilerde sırasıyla % 60 ve % 55 bulundu ($p>0,05$). Milan kriterleri içinde ve dışında olan hastalarda tümör nüksü sırasıyla % 0 ve % 36 idi ($p=0.0002$). (Sağkalım grafikleri Şekil 3 ve 4 de gösterilmiştir).

Şekil 3: Genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları



1 yıllık genel sağkalım	% 66	1 yıllık hastalıksız sağkalım	% 65
2 yıllık genel sağkalım	% 62	2 yıllık hastalıksız sağkalım	% 60
3 yıllık genel sağkalım	% 56	3 yıllık hastalıksız sağkalım	% 54

Şekil 4: Milan kriterlerine göre genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları



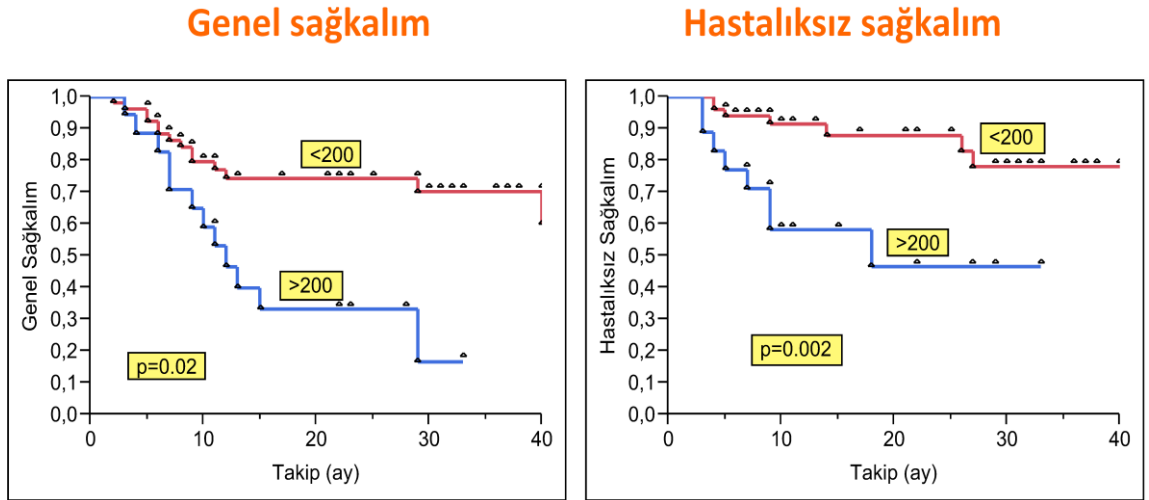
	Milan (+)	Milan (-)	p
1 yıllık genel sağkalım	% 72	% 61	> 0.05
2 yıllık genel sağkalım	% 68	% 58	> 0.05
1 yıllık hastalıksız sağkalım	% 72	% 60	> 0.05
2 yıllık hastalıksız sağkalım	% 68	% 55	> 0.05
Nüks	% 0	% 36	0.0002*

Toplam 16 nüksün 3'ü (% 19) hepatik, 11'i (% 69) hepatik ve ekstrahepatik, 2'si (% 12) ekstrahepatikti. (ekstrahepatik rekürrens dağılımı: sıklık sırasıyla akciğer, sürrenal, mide kardiya, beyin, kemik ve peritoneal karsinoz şeklindeydi)

Tek değişkenli varyant analizde; genel sağkalım için sadece AFP değeri ($p=0.02$), hastalıksız sağkalım için ise AFP değeri ($p=0.002$) ve diferansiasyon derecesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$, Şekil 5, Tablo 9). Çok değişkenli varyant analizde ise sadece AFP değerinin genel ve hastalıksız sağkalımın bağımsız belirleyicisi (independent predictor) olduğu görüldü (sağkalım, genel $p=0.01$, hastalıksız $p=0.006$) (Tablo 10).

Şekil 5: Tek değişkenli analizde AFP'nin genel ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi

Alfa-fetoprotein



Tablo 9: Tek değişkenli varyant analiz tablosu

		Genel Sağkalım Analiz Tablosu		Hastalıksız Sağkalım Analiz Tablosu	
	Hasta sayısı	Median Sağkalım (ay)	p	Median Sağkalım (ay)	p
Yaş					
≤ 55	47 (%64)	nr	0.1	nr	0.5
> 55	27 (%36)	15		nr	
Cinsiyet					
Kadın	9 (%12)	nr	0.8	nr	0.9
Erkek	65 (%88)	40		nr	
AFP (IU/ml)					
≤ 200	53 (%74)	nr	0.02 *	nr	0.002 *
> 200	19 (%26)	12		18	
Child sınıfı					
A	22 (%30)	15	0.3	nr	0.2
B	35 (%47)	40		nr	
C	17 (%23)	nr		nr	
MELD					
≤ 14	41 (%62)	29	0.5	nr	0.5
> 14	25 (%38)	40		nr	
Milan					
İçinde	32 (%43)	nr	0.5	nr	0.3
Dışında	42 (%57)	29		nr	
Diferansiasyon					
İyi	34 (%47)	nr	0.3	nr	0.002 *
Orta	28 (%38)	40		nr	
Kötü	11 (%15)	11		nr	

Tablo 10: Çok değişkenli varyant analiz tablosu

Parametreler	Genel Sağkalım Analiz Tablosu			Hastalıksız Sağkalım Analiz Tablosu		
	p	Hazard ratio	% 95 CI	p	Hazard ratio	% 95 CI
AFP (IU/ml) >200 vs <200	0.01 *	3.1	1.3 – 7.5	0.006 *	3.4	1.4 – 8.3
Milan (-) vs (+)	0.2	1.8	0.8 – 4.4	0.1	1.9	0.8 – 4.8
MELD > 14 vs ≤14	0.8	1.1	0.4 – 2.7	0.7	1.2	0.5 – 2.8
Yaş > 55 vs < 55	0.1	2.1	0.8 – 4.9	0.3	1.7	0.7 – 3.9

Kaybedilen 27 hastanın 14'ünün (% 52) ölüm nedeni onkolojik dışı, 13'ünün (% 48) ise onkolojik nedenlere bağlıydı (Tablo 11).

Yaşayan 47 hastanın 24'ü (% 51) Milan kriterleri dışarısındaydı ve bu hastalardan sadece 2'sinde tümör rekürrensi mevcuttu.

Tablo 11: Mortalite nedenleri

Mortalite nedeni	Hasta sayısı
Tümör rekürrensi	13 (%48)
Bilier komplikasyon	3 (%11)
Sepsis	3 (%11)
Böbrek yetmezliği	2 (%7)
HAT (Kr)	2 (%7)
H.arter anevrizma kanaması	1 (%4)
SFSS	1 (%4)
GVHD	1 (%4)
SVO	1 (%4)
Toplam	27 (%100)

5. TARTIŞMA

Canlı vericili karaciğer nakli, kadaverik bir organ beklemek için geçen zamandan kaçınma şansı sunar. Bu, özellikle HSK'lı hastalarda, bekleme sürecinde tümörün büyümesi ile kötüleşen prognozun önüne geçer. Bekleme listesinden çıkma ve nakile kadar geçen zamanı kısaltmanın yanında UNOS öncelik kriterlerini karşılayamayan ve bu nedenle uygun kadaverik donörden mahrum olan hastalara karaciğer nakli yolunu açar (100). Ülkemizde organ bağış oranı milyon nüfus başına 3-4'dür. Kadavra organ havuzunun bizim gibi kısıtlı olduğu ülkelerde kadaverik greftler kamu malı olarak kabul edilmekte ve hangi hastaya takılacağını ilgili mevzuata göre ulusal koordinasyon merkezi tarafından belirlenmektedir. Ülkemizde HSK'lı hastalara kadaverik nakil için Milan kriterleri esas alınmaktadır. Ancak Milan kriterlerinin uygulanmasının gerekliliği konusunda da tartışmalar mevcuttur. Çok sayıda alternatif kriterler ortaya konmuştur. Her biri rakamlara dayalı bu kriter gruplarının canlı vericili nakillerde uygun olmayacağı kanaatindeyiz. Kadaverik greftlerin aksine, canlı vericiden elde edilen greftler kamu malı olmanın aksine bireysel hediye olarak kabul edilmelidir. Biz de ağırlıklı olarak canlı vericili nakil yapan bir merkez olarak, HSK'lı hastalara canlı vericili nakil için, karaciğer dışı yayılım ve/veya makrovasküler invazyonun olmaması dışında bir kriter aramamaktayız. Çalışmamızda hastaların Milan kriterlerini karşılıyor olup olmamasının genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını gördük. Litertürde de benzer sonuçlar vardır (101).

Son yıllarda bu hastalar için canlı vericili nakil, kadaverik nakile alternatif olarak kabul edilmektedir (102-104).

Canlı donörden sağ lob alınarak KN yapılan 308 hastanın 21'inde HSK tespit edilmiş ve bunlardan tümör boyutu < 2 cm olanların tümörsüz olgularla eşit sağkalım göstermişlerdir (84,85).

Literatürde sağkalımı etkileyen parametrelerden, MELD skoru ve preoperatif AFP değeri bağımsız risk faktörleri olarak bildirilirken; AFP değeri, tümör boyutu, tümör sayısı, tümör diferansiasyonu, vasküler invazyon ve bilobar dağılım HSK rekürrensi için bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (78). Çalışmamızda ise genel sağkalım için sadece AFP değeri bağımsız risk faktörü olarak saptanırken, hastalıksız sağkalımda AFP değeri ve diferansiasyon derecesi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Ekstrahepatik yayılımı veya pozitif lenf nodu olan HSK'lı olgularda KN bir tedavi seçeneği olmadığı gibi kontrendikedir. Erken deneyimler bu gibi olgularda KN sonrasında özellikle immunsupressif tedavi ile ilintili olarak hızlı tümör rekürrensi olduğunu göstermiştir. Doğrusu HSK için optimal tedavi modalitesi henüz net olmamakla birlikte tüm bu tedavi seçeneklerinin nakille birlikte veya nakile bir köprü olarak kullanılması uygun bir yaklaşımdır (105,106).

Günümüzdeki organ nakli ile ilgili kaynakların kısıtlılığı göz önüne alındığında MK'nın genişletilmesine; organ nakli camiasının HSK nedeni ile yapılan organ nakillerinde kabul edilebilir sağkalım oranlarının ne kadar olacağını belirlemesi ile karar verilebileceği açıktır. Bazı gruplar 5 yıllık % 50 gibi bir oranı sınır olarak önermişlerdir (71).

Literatürde 1 ve 3 yıllık genel sağkalım % 70-77, % 66-69, 1 ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım ise % 72-82, % 64 olarak bildirilmektedir (78,79,107,108). Çalışmamızda ise 1 ve 3 yıllık genel sağkalım % 66, % 56, 1 ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım % 65, % 54 olarak saptandı. Sağkalım sonuçlarımızın literatürde bildirilenden düşük olmasının nedeni, tümör dışı nedenlerle kaybedilen hastaların fazla olmasındandır.

6. SONUÇ

Genel sağkalım açısından sadece AFP değeri, hastalıksız sağkalım açısından ise AFP değeri ve diferansiasyon derecesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Milan kriterleri dışında kalan hastalarda beklenildiği üzere nüks açısından sonuçlar daha kötüdür ancak, kadavra organ bulunmasının zor olduğu ülkelerde, bu hastalar için canlı vericili karaciğer naklinin tek tedavi şansı olduğunu dışınıyoruz. Kadavra karaciğerlerin bu hastalarda kullanılmasının uygun olmadığına inanıyoruz.

7. ÖZET

Amaç: Karaciğer nakli, Hepatosellüler kanser (HSK) tedavisinde genel kabul görmüş bir tedavi modalitesidir. Ancak nakil yapılacak hastaları belirlemede, birbirinden farklı ve rakamlara dayanan çok sayıda kriter mevcuttur. Bunlardan en yaygın kullanılanı Milan kriterleridir. Biz kriter olarak hastalığın karaciğere sınırlı olmasını ve makrovasküler invazyon olmamasını canlı vericili nakil için yeterli görmekteyiz. Bu çalışmada bu kriterler göz önüne alınarak yapılan karaciğer nakli olgularımızın sonuçları değerlendirildi.

Materyal-Metod: HSK tanısıyla 105 hastaya karaciğer nakli yapıldı. Ameliyat sonrası erken dönemde kaybedilen ve kadavradan nakil yapılan hastalar dışında kalan toplam 74 hasta değerlendirildi. Hastaların 65'i (% 88) erkek, 9'u (% 12) kadındı. Ortalama yaş 53'tü (19-69). Tek değişkenli Kaplan-Meier ve çok değişkenli Cox proportional hazards modeli ile genel ve hastalıksız sağkalım analizi yapıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 32'si (% 43) Milan kriterlerinin içinde, 42'si (% 57) ise dışındaydı. 1 ve 2 yıllık genel sağkalım, Milan kriterleri içindeki hastalarda % 72 ve % 68, dışındakilerde sırasıyla % 61 ve % 58'di. Hastalıksız sağkalım oranları, 1 ve 2 yıl için Milan kriterleri içinde kalan hastalarda % 72 ve % 68 iken, dışındakilerde sırasıyla % 60 ve % 55 bulundu ($p>0,05$). Milan kriterleri içinde ve dışında olan hastalarda tümör nüksü sırasıyla % 0 ve % 36 idi ($p=0.0002$). Genel sağkalım açısından sadece AFP değeri, hastalıksız sağkalım açısından ise AFP değeri ve diferansiasyon derecesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Milan kriterleri dışında kalan hastalarda beklenildiği üzere nüks açısından sonuçlar daha kötüdür ancak, kadavra organ bulunmasının zor olduğu ülkelerde, bu hastalar için canlı vericili karaciğer naklinin tek tedavi şansı olduğunu düşünüyoruz. Kadavra karaciğerlerin bu hastalarda kullanılmasının uygun olmadığına inanıyoruz.

8. ABSTRACT

Background: Liver transplantation is a widely accepted modality in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). There are lots of criteria based on the numbers to determine the candidates for transplantation. The most widely used criteria is Milan. In our center, the patients with HCC limited to the liver and without macrovascular invasion are accepted to as candidates for living donor liver transplantation. The aim of this study is to describe patient characteristics and outcome from a single institution and analyze the effect of our criteria on survival of HCC patients.

Patients and Methods: Medical records of all HCC (n=105) patients who underwent liver transplantation in our institution were reviewed. Died in the early postoperative period and undergone Deceased donor liver transplantation (DDLT) patients were excluded. The remaining 74 patients (65 male, 9 female) were analyzed. Median age was 53 (range, 19-69). Univariate Kaplan-Meier and multivariate cox proportional hazards model were used to analyze overall and disease-free survival.

Results: Thirty-two (43 %) patients were within the Milan criteria, and 42 (57%) of them were exceeded. One and 2-year overall survival rates for the patients within and exceed the Milan criteria were, 72 % and 68 %, and 61 % and 58 %, respectively. One and 2 year disease-free survival rates for the patients within and exceed the Milan criteria were, 72 % and 68 %, and 60 % and 55 %, respectively ($p>0.05$). Tumor recurrence for the patients within and exceed the Milan criteria was 0% and 36 %, respectively ($p = 0.0002$). AFP level was the only predictor of overall survival, and AFP level and tumor differentiation were the predictors of disease-free survival.

Conclusion: Although higher recurrence rates in the patients exceed the Milan criteria, living donor liver transplantation is the only treatment option for the patients in the countries with limited source of cadaveric organs. As a general principle, we believe that using of cadaveric liver grafts are not suitable for patients exceeding the criteria.

9. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
2. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24
3. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg.* 1991; 15: 270–85.
4. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991;214:221–228.
5. Moreno P, Juarrieta E, Figueras J, et al. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc.* 1995; 27: 2296–2298.
6. Van Thiel DH, Carr B, Iwatsuki S, et al. The 11-year Pittsburgh experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma: 1981–1991. *J Surg Oncol Suppl.* 1993; 3: 78–82.
7. 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; 11: 693-9.
8. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg.* 2007; 246 (3): 502-9; discussion 509-11.
9. United Network for Organ Sharing. Available at http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_8.pdf. Accessed November 15, 2011
10. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127: 27.
11. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 2005; 11: 1265.
12. WHO Disease and injury country estimates". World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html. Retrieved Nov. 11, 2009.
13. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122 (6): 1609-19.
14. Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: are we making progress? *Cancer Invest* 2003; 21 (3): 418-28.
15. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
16. Russo MW, Jacobson IM. Hepatocellular cancer: screening, surveillance and prevention. In Klesien DP, Daly JM, Levin B, et al. (eds): *Gastrointestinal Oncology Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 559-68.
17. Kew MC: Hepatocellular cancer: Epidemiology and risk factors. In Klesien DP, Daly JM, Levin B, et al. (eds): *Gastrointestinal Oncology Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2002; 529-238.

18. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 97-102.
19. Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003; 18: 2413-17.
20. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331-8.
21. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: 5-16.
22. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-1801.
23. Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2437-44.
24. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107: 10-5.
25. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138-48.
26. Wali MH, Heydtmann M, Harrison RF et al. Outcome of liver transplantation for patients infected by hepatitis C, including those infected by genotype 4. *Liver Transpl* 2003; 9: 796-804.
27. Davis GL. Hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Am J Med* 1999; 107: 21-6.
28. Zinn NN, Rakela J, Krawitt EL et al. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 634-9.
29. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
30. Ince N, Wands JR. The increasing incidence of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 798-9.
31. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.
32. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 520-7.
33. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-13.
34. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A followup study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 3-10.
35. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
36. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-8.
37. Erez A, Shchelochkov OA, Plon SE, Scaglia F, Lee B. Insights into the pathogenesis and treatment of cancer from inborn errors of metabolism. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 402-21.

38. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317: 121–4.
39. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658–64
40. Molmenti EP, Klintmalm GB. Hepatocellular cancer in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 427–34.
41. Dumortier J, Lombard-Bohas C, Valette PJ, et al. Needle tract recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gut* 2000; 47: 301.
42. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009; 50: 746– 54.
43. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 97–104.
44. Vilana R, Forner A, Bianchi L, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrastenhanced ultrasound. *Hepatology*; 51: 2020–9.
45. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1198–1203.
46. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37: 806–13.
47. Taketa K. A-Fetoprotein: Reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 12: 1420-1432.
48. Epstein B, Ettinger D, Leichner PK, Order SE. Multimodality cisplatin treatment in nonresectable alpha-fetoprotein-positive hepatoma. *Cancer* 1991; 67: 896-900.
49. Nagaoka S, Yatsushashi H, Hamada H, et al. The des-gamma-carboxy prothrombin index is a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2671-7.
50. Wolford RM, Papillion PW, Turnage RH, Lillien DL, Ramaswamy MR, Zibari GB. Role of FDG-PET in the evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level, and histologic grade. *Int Surg* 2010; 95: 67–75.
51. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
52. Okuda K, Ohtukic T, Obata H et al. National history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918.
53. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 32: 679-80.
54. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329-38.
55. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 2003; 38 (3): 207-15

56. Levy I, Sherman M; Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50: 881-5.
57. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-80.
58. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, et al. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 197-210.
59. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
60. Bartlett AS, McCall JL, Koea JB, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. *World J Surg* 2007; 31: 1775-178
61. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007; 141 (3): 330-9.
62. Poon RT, Fan ST. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a strategy of optimizing the role of resection and transplantation in cirrhotic patients with preserved liver function. *Liver Transpl* 2004; 10: 813-5.
63. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238: 508-18.
64. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-9.
65. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-61.
66. Fan ST, Lo CM, Lai EC et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1547-52.
67. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998; 228: 479-90.
68. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; 8: 736-48.
69. Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation* 2002; 74: 1746-51.
70. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
71. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence based decision. *Liver Transpl* 2003; 7: 700-2.
72. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, et al. Impact of UCSF criteria according to preand post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761-9.

73. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-9.
74. Balci D, Taner B, İzzet M, et al. Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: Expanded criteria or more. *Liver Transpl* 2007; 13 (6): 75
75. Broelsch CE, Frilling A, Malago M. Should we expand the criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma-yes, of course. *J Hepatol* 2005; 4: 569-73.
76. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 2005; 10: 1265- 72.
77. Fan ST, Lo CM, Liu CL. Technical refinement in adult-toadult living donor liver transplantation using right lobe graft. *Ann Surg* 2000; 1: 126-31.
78. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 3: 451-9.
79. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Wong J. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 3: 440-7.
80. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007; 1:51-8.
81. Yang ZF, Poon RT, Luo Y, et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in small for-size liver grafts enhances macrophage activities through VEGF receptor 2-dependent pathway. *J Immunol* 2004; 4: 2507-15.
82. Takada Y, Ueda M, Ito T, et al. Living donor liver transplantation as a second-line therapeutic strategy for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006; 6: 912-9.
83. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(4): 1001-7.
84. Suehiro T, Terashi T, Shiotani S et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002; 131 (suppl 1): 190-4.
85. Todo S, Furukawa H, Jin MB et al. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Japan. *Liver Transpl* 2000; 6 (suppl 2): 66-72.
86. Tan K. Surgery for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; Suppl 3: 421-3.
87. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 2003; 75: 37-40.
88. Grewal HP. Impact of surgical innovation on liver transplantation. *Lancet* 2002; 359: 368-70.
89. Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1637-44.
90. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis.* 2007; 25 (4): 310-2.
91. Jonas S, Mittler J, Pascher A, et al. Living donor liver transplantation of the right lobe for hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a European center. *Liver Transpl.* 2007; 13 (6): 896-903.

92. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008; 14 (7): 935-45.
93. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (1): 35-43.
94. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidencebased analysis. *Am J Transplant* 2006; 6: 2644-50.
95. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35 (5): 1164-71.
96. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1734-9.
97. Lencioni R, Crocetti L. A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 301-14.
98. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol*. 2004; 5: 409-18.
99. Karabulut K, Aucejo F, Akyildiz HY, Siperstein A, Berber E. Resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Surg Endosc*. 2011; DOI 10.1007/s00464-011-1983-8.
100. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, et al. Adult living donor living liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004; 239: 142.
101. Yokoi H, Isaji S, Yamagiwa K, et al. The role of living-donor liver transplantation in surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 123-30.
102. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002; 181-182: 35-38.
103. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and costeffectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-9.
104. Malago M, Testa G, Marcos A, et al. Ethical considerations and rationale of adult-toadult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 921-7.
105. Christians KK, Pitt HA, Rilling WS, et al. Hepatocellular carcinoma: multimodahty management. *Surgery* 2001; 130: 559-60.
106. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002; 235: 533-9.
107. Gondolesi G, Munoz L, Matsumoto C et al. Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 102-7.
108. Malago M, Testa G, Frilling A, et al. Right living donor liver transplantation: an option for adult patients. *Ann Surg* 2003; 238: 853-63.