



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KANSERDE KARACİĞER NAKLİ VE
KARACİĞER REZEKSİYON TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SÜLEYMAN ÖZKAN AKSOY

İZMİR 2010



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KANSERDE KARACİĞER NAKLİ VE
KARACİĞER REZEKSİYON TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. SÜLEYMAN ÖZKAN AKSOY

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İBRAHİM ASTARCIOĞLU

İZMİR 2010

TEŞEKKÜR

Eğitimime büyük katkıda bulunan saygıdeğer hocam Dokuz Eylül Üniversitesi Rektr Prof. Dr. Mehmet FZN'e, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve engin tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum, vizyonuyla ufku­muzu aan ve asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli tez danıŐmanım, Genel Cerrahi Anabilim Dalı BaŐkanı Prof Dr İbrahim ASTARCIOğLU'na, eğitimimde ve tezimin oluŐturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Tarkan NEK'e ve tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde bana destek olan Doç. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a teŐekkürlerimi sunarım.

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoŐgrleri ile beni daha iyi bir cerrah olmaya teŐvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliŐtirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetiŐmemde emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma teŐekkürü bir borç bilirim.

Beş yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaŐtıđım, birlikte çalıŐmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaŐlarıma, genel cerrahi poliklinik, servis ve ameliyathane çalıŐanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, canım eŐim Dr. Betül Aksoy ve biricik kızım ağla'ya sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| TABLO LİSTESİ | III |
| GRAFİK LİSTESİ | IV |
| ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ | IV |
| KISALTMALAR LİSTESİ | V |
| ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER | VI |
| ABSTRACT-KEYWORDS | VIII |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi | 2 |
| 2.1.1. Görülme Sıklığı | 2 |
| 2.1.2. Irk ve Etnik özellikler | 3 |
| 2.1.3. Cinsiyet | 3 |
| 2.1.4. Yaş | 3 |
| 2.2. Risk Faktörlerinin Dağılımı | 4 |
| 2.2.1. Hepatosellüler Kanser için Risk Faktörleri | 4 |
| 2.2.1.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu | 4 |
| 2.2.1.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu | 5 |
| 2.2.1.3. Alkol | 6 |
| 2.2.1.4. Toksik Maddelere Maruziyet | 6 |
| 2.2.1.5. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı | 7 |
| 2.2.1.6. Obezite | 7 |
| 2.2.1.7. Diyabetes Mellitus | 7 |
| 2.2.1.8. Sigara | 8 |
| 2.2.1.9. Oral Kontraseptifler | 8 |
| 2.2.1.10. Diyet | 8 |
| 2.3. Hepatosellüler kanserde Tanı | 9 |
| 2.3.1. Çapı 2 cm'den büyük lezyonlar | 9 |
| 2.3.2. Çapı 2 cm'den küçük lezyonlar | 9 |
| 2.3.3. Karaciğer biyopsisinin rolü | 9 |
| 2.3.4. Serum markerlarının rolü | 11 |
| 2.4. Hepatosellüler karsinomada tarama | 11 |
| 2.5. Doğal seyir ve prognoz | 12 |
| 2.6. Hepatosellüler kanser'de yönetim | 17 |
| 2.6.1. Cerrahi tedavi | 18 |
| 2.6.1.1. Rezeksiyon | 18 |
| 2.6.1.2. Karaciğer nakli | 20 |
| 2.6.2. Cerrahi dışı tedavi modaliteleri | 22 |
| 2.6.2.1. Lokal ablasyon | 22 |
| 2.6.2.2. Transarteryel tedavi | 23 |
| 2.6.2.3. Kombinasyon tedavisi | 24 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| 2.6.2.4.Sistemik tedavi | 24 |
| 3. Gereç ve yöntem | 25 |
| 3.1. Hastalar | 25 |
| 3.2. Çalışmada incelenen parametreler | 26 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 27 |
| 4. Bulgular | 28 |
| 5. Tartışma | 54 |
| 6. Kaynaklar | 60 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|-----------|---|
| Tablo 1. | Hepatosellüler kanser tanısı |
| Tablo 2. | Hepatosellüler kanser yönünden taranması gereken yüksek riskli gruplar |
| Tablo 3. | Hepatosellüler kanser için Barselona Clinic Liver Cancer (BCLC) Evreleme sistemi |
| Tablo 4. | Okuda evreleme sistemi |
| Tablo 5. | Child Pugh skorlama sistemi |
| Tablo 6. | Altta yatan sirozu olan HSK'li hastalarda kadavradan karaciğer nakli için ulusal organ paylaşım kriterleri (UNOS) |
| Tablo 7. | Clavien Cerrahi Komplikasyonların Sınıflandırması |
| Tablo 8. | Çalışmamızdaki HSK'li hastaların verileri |
| Tablo 9. | Hepatosellüler kanser hastalarımızın etiyolojik dağılımı |
| Tablo 10. | Hastalarımızın patolojik verileri ve operasyon tipine göre dağılımları |
| Tablo 11. | Çalışmamızdaki hastaların labaratuvar bilgileri |
| Tablo 12. | Karaciğer greft bilgileri |
| Tablo 13. | Operasyon tiplerine göre genel sağkalım sonuçları |
| Tablo 14. | Operasyon tiplerine göre hastalıksız sağkalım sonuçları |
| Tablo 15. | Child A grup hastalarda genel sağkalım sonuçları. |
| Tablo 16. | Child B grup hastalarda genel sağkalım sonuçları. |
| Tablo 17. | Child B grup hastalarda hastalıksız sağkalım sonuçları. |
| Tablo 18. | Milan kriterlerine uyan hasta grubunda genel sağkalım sonuçları |
| Tablo 19. | Milan kriterlerine uyan hasta grubunda hastalıksız sağkalım sonuçları |
| Tablo 20. | Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda genel sağkalım sonuçları. |
| Tablo 21. | Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda hastalıksız sağkalım sonuçları |
| Tablo 22. | HSK çapı beş santimetreden küçük grupta genel sağkalım verileri |
| Tablo 23. | HSK çapı beş santimetreden küçük grupta hastalıksız sağkalım verileri |
| Tablo 24. | Tümör çapı beş santimetreden büyük HSK'li grupta genel sağkalım verileri. |
| Tablo 25. | HSK çapı beş santimetreden büyük grupta hastalıksız sağkalım verileri. |
| Tablo 26. | Operasyon tipine göre sağkalım verileri. |
| Tablo 27. | Çalışmamızdaki hastalarda bazı kriterler altında sağkalım verileri |
| Tablo 28. | Karaciğer rezeksiyonu grubunda tek değişkenli analiz |
| Tablo 29. | Karaciğer nakil hastalarında tek değişkenli analiz |

GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1a. Karaciğer rezeksiyonu -Yaş dağılımı
Grafik 1b. Karaciğer nakli -Yaş dağılımı
Grafik 2. Hepatosellüler Kanser Hastalarımızın Etiyolojik Dağılımı
Grafik 3. Child Turcotte Pugh Sınıflamasına Göre Operasyon Tipleri
Grafik 4. Operasyon tiplerine göre genel sağkalım eğrisi
Grafik 5. Operasyon tiplerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi
Grafik 6. CTP A grup hastalarda genel sağkalım eğrisi
Grafik 7. CTP A grup hastalarda hastaliksız sağkalım eğrisi
Grafik 8. CTP B grup hastalarda genel sağkalım eğrisi.
Grafik.9 CTP B grup hastalarda hastaliksız sağkalım eğrisi
Grafik 10. Milan kriterlerine uyan hasta grubunda genel sağkalım sonuçları.
Grafik 11. Milan kriterlerine uyan hasta grubunda hastaliksız sağkalım eğrisi
Grafik 12. Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda genel sağkalım eğrisi.
Grafik 13. Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda hastaliksız sağkalım eğrisi
Grafik.14 Tümör çapı beş santimetreden küçük HSK'li grupta genel sağkalım eğrisi.
Grafik 15. Tümör çapı beş santimetreden küçük HSK'li grupta hastaliksız sağkalım verileri.
Grafik 16. Tümör çapı beş santimetreden büyük HSK'li grupta genel sağkalım verileri.
Grafik 17. Tümör Çapı Beş Santimetreden Büyük HSK'li Grupta Hastaliksız Sağkalım Eğrisi.

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. HSK'nın Dünya Genelinde Görülme Sıklıkları (100.000 kişide)
Şekil 2. HCV enfeksiyonunun doğal seyri
Şekil 3. Sirozlu hastalarda HSK yönünden takip algoritması.
Şekil 4. Hepatosellüler kanserde hasta yönetim algoritması

RESİM LİSTESİ

- Resim 1. HSK'de karaciğer rezeksiyonu
Resim 2. HSK'de karaciğer nakli
Resim 3. HSK'de radyofrekans işlemi gösterilmiştir
Resim 4. HSK'de kemoembolizasyon işlemi

KISALTMA LİSTESİ

AFB1: Aflatoksin B-1
AFP: Alfafetoprotein
AFP: Alfa Feto Protein
ALT: Alanin amino transferaz
ASPP: Apoptozisi stimüle edici proteinler ailesi
AST: Aspartat amino transferaz
BCLC: Barcelona klinik kanser evreleme sistemi (Barcelona Clinical Cancer Staging System)
BT: Bilgisayarlı tomografi
CRP: C-Reaktif Protein
CTP: Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi
D.E.Ü.T.F. : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM: Diyabetes Mellitus
HBeAG: Hepatit B e antijeni
HBsAG: Hepatit B virüs yüzey antijeni
HBsAG: Hepatit B yüzey antijeni
HBV DNA: Hepatit B virüs DNA
HBV: Hepatit B virüs
HCV RNA: Hepatit C virüs RNA
HCV: Hepatit C virüs
HDV: Hepatit D virüs
Hg: Hemogram
HSK: Hepatosellüler Karsinoma
IL-6: İnterlökin-6
INR: Uluslar arası normalleştirme oranı (International Normalized Ratio)
KN: Karaciğer Nakli
KR: Karaciğer Rezeksiyonu
Kr: Kreatin
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LOH: Allel Kaybı (Loss of Heterozigoty)
MELD: Son dönem karaciğer hastalığı için model skoru (Model for End Stage Liver Disease)
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NASH: Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
PAE: Perkütan alkol enjeksiyonu
PET: Pozitron emisyon tomografisi
RF: radyofrekans ablasyon
SPSS: Statistical Package for Social Sciences for Windows
TACE: Transarteryel kemoembolizasyon

ÖZET:

Amaç: Hepatosellüler karsinom (HSK), dünya genelinde en sık görülen beşinci tümördür ve yılda 500.000 den fazla ölüme yol açar (1, 2). Viral hepatitlere bağlı kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen HSK da tedavi gerektiren sadece tümörün kendisini değil, aynı zamanda altta yatan karaciğer hastalığıdır. Hepatosellüler kanser tedavisinde kür sağlayıcı tek yöntem karaciğer nakli (KN) veya karaciğer rezeksiyonu (KR)'dur. Cerrahi rezeksiyon, küratif bir yöntem olmasına rağmen sirozun varlığı veya tümörün sayısal çokluğu rezeksiyona engel olmaktadır. Karaciğer nakli, hem altta yatan kronik karaciğer hastalığının tedavisinde hem de HSK tedavisinde kür sağlayıcı bir tedavidir. Bu çalışmada kliniğimizde gerçekleştirilen sirotik HSK'li hastalarda KN ve KR'nun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Ocak 1998 – Ocak 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Birimi'nde hepatosellüler kanser nedeniyle KN uygulanan 57 ve KR uygulanan 36 hasta retrospektif olarak; erken dönem komplikasyon ve sağkalım açısından değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama takip süresi 34 aydı ve iki grubunda takip süre oranları yaklaşık aynıydı. Hastanede kalış süresi KN grubunda, KR grubundan anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0,001$). Child-Turcotte-Pugh (CTP) A HSK hastalarında KR anlamlı olarak daha fazla ($p = 0,001$); CTP B hastalarında KN daha fazla ($p = 0,03$) uygulandı. Child-Turcotte-Pugh C olan HSK hastalarda ise sadece KN yapıldı. Postoperatif komplikasyon oranları ve erken operatif mortalite oranları iki grup arasında benzerdi. Genel sağkalım oranı, KN grubunda KR grubuna göre anlamlı olarak uzundu ($p = 0,001$). Hastaliksız sağkalım oranları benzer şekilde KN grubunda daha fazlaydı ($p = 0,00$). Karaciğer nakli ve KR operasyonları öncesi uygulanan lokal ablatif yöntemler (kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon, alkol enjeksiyonu) iki grup arasında benzerdi. Karaciğer nakli yapılan hastaların %87'si Milan kriterlerine uyan HSK'li hastalardı. Milan kriterlerine uyan hastalarda KN istatistiksel olarak fazla uygulandı ve KR grubuna kıyasla daha uzun sağkalım oranı

($p=0,01$) ve daha iyi hastaliksız sağkalım oranına sahipti ($p=0,00$). HSK nüks oranlarında ise KN ve KR grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p<0,232$).

Sonuç: Çalışmada KN'den sonra hastanede kalma süresinin, KR'una oranla daha uzun olduğu görüldü. Morbidite ve mortalite insidansı her iki grupta farklı değildi. Karaciğer nakil uygulanan hastalar, rezeksiyon uygulananlara kıyasla daha iyi genel ve hastaliksız sağkalım oranı gösterdi. Bu sonuçlar ışığında KN, sirotik doku zemininde gelişmiş olan tüm HSK olgularında sağladığı sağkalım avantajı ile öncelikli tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellöler kanser, karaciğer nakli, karaciğer rezeksiyonu, sağkalım

ABSTRACT:

Purpose: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common tumor all over the world and is responsible for over 500.000 deaths (1,2). HCC evolving out of chronic liver disease due to viral hepatitis requires treatment not only for the tumor itself, also underlying liver disease has to be treated. The only curative treatments of HCC are liver transplantation (LT) and liver resection (LR). Although surgical resection is a curative method, presence of cirrhosis or multiplicity of tumor may preclude resection. Liver transplantation is a curative method that is effective for both the underlying liver disease and HCC. In this study we aim to compare results of LT and LR performed for cirrhotic patients in our clinic.

Material and Method: Early complications and survivals of 57 patients went under LT and 36 patient went under LR for HCC in Dokuz Eylul University Medicine Faculty General Surgery Department Hepatopancreatobiliary Surgery Unit between January 1998 and January 2010 were evaluated retrospectively.

Results: Mean follow up was 34 months and follow up times were similar between 2 groups. In LT group hospital stay was significantly longer than LR group ($p < 0,001$). LR was performed significantly more in HCC patients with Child-Turcotte-Pugh (CTP) class A disease ($p = 0,001$); LT was performed more in CTP B patients ($p = 0,03$). Patients with CTP C only went under LT. Postoperative complications and early operative mortality ranges were similar between 2 groups. Overall survival ($p = 0,001$) was better in LT group than LR group ($p = 0,001$) as disease-free survival ($p = 0,00$). Local ablation methods performed before LT and LR (chemoembolization, radiofrequency ablation, alcohol injection) were not different between 2 groups. Eighty seven percent of patients went under LT were within the Milan criteria. LT was performed significantly more for patients within Milan criteria and these patients had better survival ($p = 0,01$) and disease free survival

($p=0,00$) than LR group. HCC recurrence ranges did not have significant difference between LT and LR groups ($p<0,232$).

Conclusion: In this study we determined hospital stay was longer in LT than LR group. Morbidity and mortality were not different between 2 groups. Patients with LT had better overall and disease free survival than patients with resection. Consequently LT should be considered as the first choice treatment with its survival advantages in HCC developed on cirrhotic tissue.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, liver Transplantation, liver Resection, survival

1.GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK), genelde kronik karaciğer hastalığı zemininde oluşan karaciğerin primer tümörüdür. Sıklığı son yıllarda yükselen kronik hepatitlere bağlı siroz nedeniyle artmaktadır. HSK tanı ve tedavisinde zorluklar halen tam anlamıyla aşılamamıştır. Hepatosellüler kanser dünyadaki beşinci en sık görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde ise üçüncü sırada yer almaktadır (1). Türkiye’de HSK ile ilgili tam olarak sayısal bir veri olmamakla beraber, artan kronik hepatit sıklığı nedeniyle insidans ve prevalansında hızla artış görülmektedir.

HCC tanısı zor bir hastalık olup, genelde; serum markerları, bir ya da daha fazla görüntüleme yöntemi ve histolojik doğrulama gerekmektedir. Hepatosellüler kansere yönelik patogomonik semptomların olmaması ve karaciğerin büyük fonksiyonel rezervi sebebiyle hastalar genelde geç tanı almaktadır.

Hepatosellüler kanser tedavisinde primer tedavi yöntemi cerrahi yaklaşımdır. Cerrahi girişime uygun olmayan hastalarda ise lokal ablatif tedaviler uygulanabilmektedir. Hepatosellüler kanserde tedavi gerektiren sadece tümörün kendisi değil aynı zamanda altta yatan karaciğer hastalığıdır. Cerrahi rezeksiyon, küratif bir yöntem olmasına rağmen, sirozun varlığı hastaların %90’ında rezeksiyona engel olmaktadır. Bununla beraber sıklıkla yaygın ya da çoklu lezyonlara rastlanıldığı için, hastalar rezeksiyona uygun olmamaktadır. Karaciğer nakli; hem altta yatan kronik karaciğer hastalığının tedavisinde, hem de HSK tedavisinde kür sağlayıcı bir tedavidir.

Çalışmamızda, merkezimizde hepatosellüler kanser nedeniyle KN ve KR uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak toplanarak, çeşitli parametreler altında erken dönem komplikasyonları ve sağkalımı araştırdık.

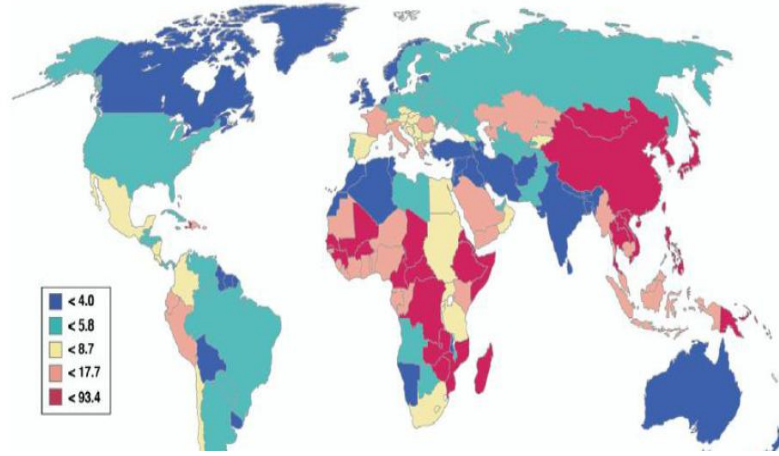
2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Primer karaciğer kanseri olan HSK, primer karaciğer kanserlerinin % 85-90'nını oluşturur (1). Dünya genelinde beşinci sıklıkta görülen kanserdir ve kanser nedeniyle ölümden üçüncü sırayı alarak, yılda 500.000'den fazla kişinin ölümüne yol açar. Hepatosellüler kanser coğrafik bölgeler, etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterir.

2.1.1. Görülme Sıklığı

Hepatosellüler kanser dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez (Şekil 1). Coğrafik farklılıklar etnik gruplar etiyolojiye bağlı global insidansında bölgesel farklılıklar oluşturur.



Şekil 1. Hepatosellüler kanserin Dünya Genelinde Görülme Sıklıkları (100.000 kişide)

- 1- Yüksek insidans bölgesi: Sub Saharan Afrika (Yıllık insidans $>20/100.000$) Güney Afrika, Çin, Tayvan, Singapur
- 2- Ara insidans bölgesi: Japonya (Yıllık insidans $10-20/100.000$) Yunanistan, İtalya, Güney Pasifik Adaları, **Türkiye**
- 3- Düşük insidans bölgesi: Kuzey Avrupa (Yıllık insidans $5/100.000$), ABD

2.1.2. Irk ve Etnik Özellikler

Hepatosellüler kanser insidansı, aynı bölgede yaşayan değişik popülasyonlarda değişiklikler gösterebilir. Etnik gruplar arasındaki farklılık karaciğer hastalığı ve HSK için majör risk faktörlerinin prevalansı ve maruz kalma süresindeki farklılıktan kaynaklanır.

2.1.3. Cinsiyet

Hemen hemen tüm popülasyonlarda, HSK görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, erkek/kadın oranı 2:1 ve 4:1 arasında değişir. Şimdilerde bu oran arasındaki en büyük farklılık, HSK yönünden orta riskli olan Avrupa ülkelerinde görülmektedir (>4:1). Erkeklerde kanserin daha sık görülmesinin nedeni, cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarına bağlı olabilir. Erkeklerin daha fazla hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) ile enfekte olma eğiliminde olmaları, daha fazla alkol, sigara kullanmaları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları bu durumun bir açıklaması olabilir. Bununla birlikte çalışmalarda erkeklerde 2-8 kat daha fazla HSK gelişiminin görülmesi, cinsiyet spesifik risk faktörlerine maruz kalma dışında androjenlerinde bu olaya katkıda bulunan bir faktör olduğunu düşündürmektedir (2). Erkeklerde riski artıran çevresel olmayan risk faktörleri arasında daha yüksek vucut kitle indeksi ve daha yüksek androjenik hormon seviyeleri sayılabilir (3).

2.1.4. Yaş

Hepatosellüler kanserde global yaş dağılımı bölgesel; insidans oranları, cinsiyet ve olasılıkla etiyojolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir (4). Düşük riskli popülasyonlarda (ABD, Kanada ve İngiltere gibi) 75 yaş ve üzeri gibi daha ileri yaşlarda görülürken, benzer patern yüksek riskli birçok Asya popülasyonlarında da görülür. Buna karşılık, yüksek riskli Afrika popülasyonlarında erkeklerde 60-65'li yaşlarda pik

yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüŖe geçer. Bu yaş gruplarındaki değişiklik sıklıkla popülasyondaki dominant olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Özellikle, HCV taşıyıcıları yetişkin çağlarda bu virüsü alırken, HBV taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşırlar.

2.2. RISK FAKTÖRLERİN DAĞILIMI

Hepatosellüler kanser için majör risk faktörleri bölgesel olarak değişkenlik gösterir. Birçok yüksek riskli bölgede kronik HBV enfeksiyonu dominant risk faktörüdür. Aflatoksin-B1 (AFB1)'le kontamine gıdaların tüketimi HSK'in yüksek oranda görüldüğü bölgelerde majör risk faktörlerinden birisidir. HSK gelişiminde sirozun majör risk faktörü olması nedeniyle HSK'nın düşük oranda görüldüğü bölgelerde, siroz tanısıyla yaşayan hastaların giderek artması HSK'nın insidansında giderek artmasının bir açıklaması olabilir.

2.2.1. Hepatosellüler Karsinoma için Risk Faktörleri

Hepatosellüler kanser sıklıkla kronik karaciğer hastalığı veya siroz zemininde gelişir. Hepatosellüler kanseri olan hastalarda sirozun majör nedenleri arasında hepatit B, hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı, Wilson sirozu, aflatoksin, trozinemi ve muhtemelen nonalkolik steatohepatit yer alır. Nadir nedenler arasında herediter hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği otoimmünhepatit ve bazı porfiriyalar yer alır.

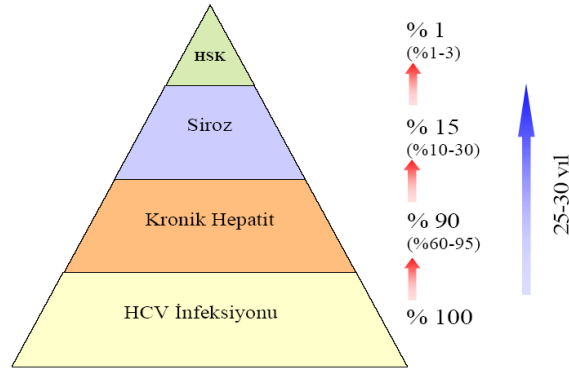
2.2.1.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Genel olarak, HBV HSK'in en sık nedenidir, dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişinin bu virüsle enfekte olduğu düşünölmektedir. Vaka kontrol çalışmaları kronik HBV taşıyıcılarındaki HSK riskinin genel popülasyona göre 5-15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. HBV ilişkili HSK'nın büyük çoğunluğu (yaklaşık % 70-90'nı)

sirozlu hastalarda gelişir. Bununla birlikte HBV diğer nedenlerden farklı olarak siroz gelişmeden de HSK'e yol açabilir. HBV enfeksiyonuyla artmış HSK riski özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde belirgindir. HBV taşıyıcılarında HSK riskini artıran birçok faktör bildirilmiştir, bunlar arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon), Asya veya Afrika kökenli olma, siroz, HSK için aile öyküsü, aflatoksine maruz kalma, alkol, sigara, HCV veya hepatit D virüs (HDV) ile koinfeksiyon yer alır. Ayrıca HBV DNA düzeyi ve hepatit B e antijeniyle (HBeAg) belirtilen HBV replikasyonu yüksek olan bireylerde de HSK riski artmıştır.

2.2.1.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

Kronik HCV enfeksiyonu HSK gelişimi için majör risk faktörlerindedir. Hepatosellüler kanserli hastalarda HCV değişik oranlarda bulunur; HSK'li hastaların İtalya'da % 44-66, Fransa'da % 27-58, İspanya'da % 60-70 ve Japonya'da ise % 80-90 HCV(+) olarak saptanır (5, 6). HCV ile infekte olan hastalarda HSK gelişiminin tespiti uzun dönemli kohort çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle zordur, bununla birlikte bir tahmin yapmak gerekirse 30 yılın sonunda bu oran % 1-3 arasında değişir. (Şekil 2.) HCV HSK riskini fibrozise sonuçta siroza neden olarak artırır.



Şekil 2. HCV Enfeksiyonunun doğal seyri

HCV ilişkili siroz tanısı konulduktan sonra, yıllık olarak HSK gelişme oranı % 1-4 arasındadır. Enfeksiyondan 25-30 yıl sonra siroz oranları % 15-35 arasında değişir.(7)

HCV ile infekte hastalarda, siroza progresyonda kişiye ve çevreye ait faktörler viral faktörlerden daha önemli gibi görünmektedir. Bu faktörler arasında ileri yaş, virüsle karşılaşma esnasında ileri yaş, erkek cinsiyet, ağır alkol alımı (>50gr/gün),diyabet, obezite ve HBV veya HIV ile koinfeksiyon sayılabilir. HCV ilişkili sirozu olan interferonla başarılı olarak tedavi edilen hastalarda antiviral tedavi HSK riskini ılımlı olarak azaltır (6, 7).

2.2.1.3. Alkol

Ağır alkol alımı günde 50-70 gr/gün'den daha fazla ve uzun süre boyunca alkol alımı olarak tanımlanır ve HSK'nın bilinen bir risk faktörüdür. Düşük veya orta düzeyde alkol alanlarda HSK riskinin belirgin olarak artıp artmadığı açık değildir. Her ne kadar ağır alkol alımı siroz gelişimiyle güçlü olarak ilişkili olarak görülsede, alkolün direkt karsinojenik etkisiyle ilgili çok az kanıt mevcuttur. Ağır alkol alımıyla HCV ve HBV enfeksiyon birlikteliğinin sinerjistik etkisini gösteren kanıtlar mevcuttur. Çoğunlukla bu faktörler HSK riskini siroz gelişimini hızlandırarak artırır. Örneğin; Donato ve arkadaşları günde 60 gramdan fazla alkol alanlarda HSK riskinin lineer olarak arttığını bildirmişlerdir.(8)

2.2.1.4. Toksik Maddelere Maruziyet

Aflatoxin-B1 (AFB1) Aspergillus sınıfı mantarlar tarafından üretilen mikotoksindir. Bu mantarlar sıcak nemli koşullarda saklanan mısır ve fıstık gibi gıda maddeleri üzerinde kolaylıkla ürer. Hayvan deneyleri AFB1'in güçlü bir hepatokarsinojen olduğunu göstermiştir ve Uluslararası Kanseri Araştırma Derneği tarafından karsinojenik olarak kabul edilir. Aflatoxin metabolitlerinin idrar yoluyla atılması HSK riskinde 4 kat artışla ilişkiliyken, HBV enfeksiyonu riski 7 kat artırır. Hem AFB1 metabolitlerini atan hem de HBV taşıyan bireylerde HSK riski dramatik olarak 60 kat artar (9).

2.2.1.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Birçok HSK ve kriptojenik sirozun altında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) ileri formları yer alır, bu durum nonalkolik steatohepatit olarak da adlandırılır (NASH). Kronik karaciğer hastalığı ve HSK için risk faktörlerini değerlendiren birçok çalışma hastaların çoğunluğunda HBV, HCV veya ağır alkol alımını saptamamıştır (% 30-40). Bir kez siroz veya HSK tanısı koyulduğunda NASH'ın patolojik özelliklerini saptamak zordur. Birçok klinik zeminli vaka kontrol çalışmasında kriptojenik sirozu olan HSK'li hastalarda yař ve cinsiyet uyumlu kesin tanımlanmış viral ve alkolik etiyolojisi olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla NASH'ı dūřündüren klinik ve demografik bulgular (kadınların hâkimiyeti, diyabet ve obezite) saptanmıştır (10).

2.2.1.6. Obezite

ABD'de 900.000'den fazla bireyin 16 yıl boyunca takip edildiği prospektif bir çalışmada normal vücut kitle indeksi olan erkeklerle karşılaştırıldığında yüksek vücut kitle indeksi olan erkeklerde (35-40 arası değişen) karaciğer kanseri ilişkili mortalitede 5 kat artış saptanmıştır (11). Ancak obezitenin HSK'yle ilişkisi tam olarak kanıtlanamamıştır.

2.2.1.7. Diyabetes Mellitus

Diyabet NAYKH ve NASH gelişimi üzerinden hem kronik karaciğer hastalığı hemde HSK gelişimi için ileri sürülen bir risk faktörüdür. Birçok vaka kontrollü çalışma diyabetle (sıklıkla tip II DM ile) HSK arasındaki ilişkiyi araştırmış, bu konuda diyabetin süresi ve tedavi altında olup olmaması ve muhtemel karıştırıcı faktörler olan diyet ve obeziteyi de inceleyecek ek araştırmaların yapılması gerekmekte olduğu kanısına varılmıştır (11).

2.2.1.8. Sigara

HSK'nın hem düşük hemde yüksek insidanda görüldüğü bölgelerde sigaranın HSK ile ilişkisi 50'den fazla çalışmada araştırılmıştır. Neredeyse tüm ülkelerde hem pozitif ilişki hemde ilişkisinin olmadığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Sigara ve alkolün birlikteliğinde alkol kullanımının güçlü etkisi tamamen dışlanamamıştır. Hep birlikte değerlendirildiğinde sigaranın HSK gelişimi üzerine etkisi zayıf gibi durmaktadır ve genel popülasyonun belirli bir kesmiyle sınırlı gibi durmaktadır.

2.2.1.9. Oral Kontraseptifler

Karaciğer neoplazilerinde oral kontraseptiflerin (OKS) muhtemel rolüyle ilgili deneysel bulgular mevcuttur. Hepatositlerde nükleer östrojen reseptörleri bulunur ve HSK'de miktarı artar. Bu durum hepatik neoplastik dokudaki hormonal yanıtılığı gösterir. Oral kontraseptifler hayvanlarda karaciğer tümörü gelişimini uyarırlar (12). Östrojenin proliferasyon oranlarını artırarak karaciğer neoplazisine neden olduğu düşünülmektedir, böylelikle spontan mutasyon oranlarını artırırlar. Ancak OKS ile artmış HSK riski arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik kanıtlar yetersizdir.

2.2.1.10. Diyet

HSK etiolojisinde alkol kullanımı ve aflatoksin kontaminasyonu dışında diyetin rolü açık değildir. Diyetteki antioksidanlar özellikle selenyum ve retinoik asitin hayvanlardaki karaciğer tümörü gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Birçok epidemiyolojik çalışma kahve içimini karaciğer enzimlerinde artış riskinde ve siroz riskinde azalmayla ilişkili bulmuştur (günde 2-4 fincan kahve içimi, almamaya göre % 25-75 risk azalmasıyla ilişkili olarak bulunmuştur) (13).

2.3. HEPATOSELÜLER KARSİNOMADA TANI

Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubu (EASL) klinisyenlere yardımcı olacak ortak deklarasyonda bulunmuştur (Tablo 1) (14).

2.3.1. Çapı İki Santimetreden Büyük Lezyonlar

Çapı 2 cm'den büyük lezyonlarda; 2 tane görüntüleme yönteminde (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya hepatik arteriyografi) vaskülaritenin artmış olarak gösterilmesi HSK tanısının koyulması için yeterliyken; alternatif olarak bir görüntüleme yöntemi ile birlikte alfa fetoprotein (AFP) düzeyinin 400 ng/mL'den fazla olması tanı koydurucudur. Ancak bu şekilde tanı konulabilmesi için karaciğer zemininde siroz tanısının bulunması ve hızlı sekans görüntülemede güçlü kontrast tutmaları gerekmektedir. Radyolojik kriterler % 100 duyarlılık ve % 98,8 özgüllük gibi mükemmel bir tanisal doğruluğa sahiptir. Şüpheli radyolojik bulguları olan vakalarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmektedir.

2.3.2. Çapı İki Santimetreden Küçük Lezyonlar

Görüntüleme teknikleri çapı 2 cm'den küçük lezyonlarda HSK'i diğer durumlardan ayırmada yeterli tanisal doğruluğa sahip değildir. Alfa fetoprotein düzeyleri normal veya hafif yükselmiş olabilir ve tanisal yarar sağlamayabilir. Bir cm'den küçük hepatik lezyonların malign olma olasılığı % 50'den azdır ve bu tür lezyonlarda ultrason takibi (her 3 ayda bir) gereklidir. Diğer taraftan, boyutu 1-2 cm arasında olan lezyonlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilir.

2.3.3. Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Hepatosellüler kanserde karaciğer biyopsisinin rolü tartışma konusudur. Bununla birlikte Tablo 1'de gösterildiği gibi 2 cm'den büyük lezyonlarda HSK tanısının koyulmasında hem EASL hem de Birleşik Organ Paylaşım Programı (UNOS)'nın

kriterleri biyopsiyi gerektirmemektedir. Yüksek kaliteli görüntüleme yöntemleri ve bu yöntemleri değerlendirmede yeterli uzmanların olmadığı yerlerde, 2 cm'den küçük lezyonlarda biyopsi önerilmektedir. İnvazif biyopsiyle az oranda tümör yayılma riski mevcuttur. Tümör yayılma prevalansı %0,003 ile %5 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, hastaların çoğunluğu subkutan tümör depositlerinin ekzisyonu ile tedavi edildiğinden bu durumun metastatik hastalığa yol açıp açmadığı veya sürviyi kötüleştirip kötüleştirmediği açık değildir. Ayrıca 2 cm'den küçük lezyonlarda yanlış negatif biyopsi oranı yaklaşık % 30-40 arasındadır. Bundan dolayı negatif bir biyopsi sonucu HSK tanısını tamamen dışlamaz.

Tablo 1. Hepatosellüler kanser tanısı

1. Histopatolojik kriter veya

2. Noninvazif kriter (altta siroz zemini olan hastalarla sınırlıdır).

(i) Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubunun Kriterleri:

(a) Radyolojik Kriter:

İki görüntüleme yönteminde 2 cm'den büyük arteriyel hipervaskülarizasyon gösteren lezyonların saptanması.

(b) Kombine Kriter:

Bir görüntüleme yönteminde arteriyel hipervaskülarizasyon gösteren 2 cm'den büyük lezyon ve 400 ng/mL'den fazla serum alfa fetoprotein seviyeleri.

(ii) Ulusal Organ Paylaşım Programı Kriterleri (Karaciğer nakli bekleyen hastaları listelemek için kullanılır)

(a) Listeleme öncesi biyopsi gerekli değildir.

(b) Tümörü gösteren abdomene yönelik USG, BT veya MRG, ve metastatik hastalığı dışlamak için toraksa yönelik BT ile birlikte aşağıdakilerden herhangi biri:

- Yukarıdaki görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen alanda vasküler belirginlik
- Alfa fetoprotein düzeyinin 200 ng/ml'nin üzerinde olması
- Arteriyogramda tümörün görülmesi.
- Lezyonun kemoemolizasyon, radyofrekans, kryo veya kimyasal ablasyonu öncesi HSK olduğunu onaylayan biyopsi.

2.3.4. Serum Markerlerinin Rolü

Hepatosellüler kanser tanısında en çok kullanılan 3 serum *marker*'i; AFP, Lens culinaris agglutinin-reaktif alfa-fetoprotein (alfa-fetoprotein-L3), ve vitamin K antagonisti-II ile uyarılan proteindir (15). Hepatosellüler kanser tanısında bu *marker*'ların duyarlılık ve özgüllüğü kullanıldıkları eşik değerin düzeyine göre değişkenlik gösterir. Alfa fetoprotein düzeyinin 10-20 ng/mL arasında olması % 60 duyarlılık ve % 90 özgüllüğe sahiptir. Sistematik bir derleme HSK tanısında total AFP düzeyinin tek başına düşük tanısal değeri olduğunu göstermiştir (16). Karaciğerde kitle varlığında görüntüleme kriterleriyle birlikte kullanıldığında eşik değer olarak 400 ng/mL üzerindeki değerler daha iyi bir tanısal araç olmasını sağlamaktadır (17). Alfa fetoprotein L3 seviyelerinin total AFP düzeylerinin üzerine çıkması (>10) küçük hepatosellüler kanserler için spesifiktir. Hepatosellüler kanser tanısında vitamin K antagonisti II ile uyarılan protein, total AFP'e göre daha özgüldür ancak bu test birçok laboratuarda mevcut değildir.

2.4. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMADA TARAMA

Her ne kadar HSK'de tarama yöntemlerinin sağkalımı iyileştirdiği yönünde kesin kanıt olmasa da, birçok hekim yüksek risk grubunda hastaları serum AFP veya karaciğere yönelik USG ile tarar. Karaciğere yönelik USG tercih edilen tarama yöntemidir çünkü, duyarlılık % 84 ve özgüllüğü % 90'dan fazladır (18). Ultrasonografi ile alfa fetoprotein kombinasyonu sadece USG'ye göre duyarlılığı % 5-10 artırır fakat aynı zamanda maliyet ve yanlış pozitiflik oranlarında da artışa yol açar. *The United States Preventive Services Task Force, National Comprehensive Cancer Network, ve American Cancer Society*'nin HSK yönünden tarama için spesifik kılavuzları yoktur. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü survi yararı olmamasına rağmen rutin taramayı önermektedir. *American Association for the Study of Liver Diseases ve EASL* yüksek riskli hastalarda her 6 ayda bir USG önermektedir (Tablo 2 ve Şekil 3) (19).

Tablo 2. Hepatosellüler kanser yönünden taranması gereken yüksek riskli gruplar

1-Sirozlu Hastalar

- Hepatit B
- Hepatit C
- Alkolik siroz
- Herediter hemokromatozis
- Primer biliyer siroz
- Nonalkolik steatohepatit
- Karaciğer nakli için bekleme listesinde olan hastalar

2-Sirozlu olmayan hastalar

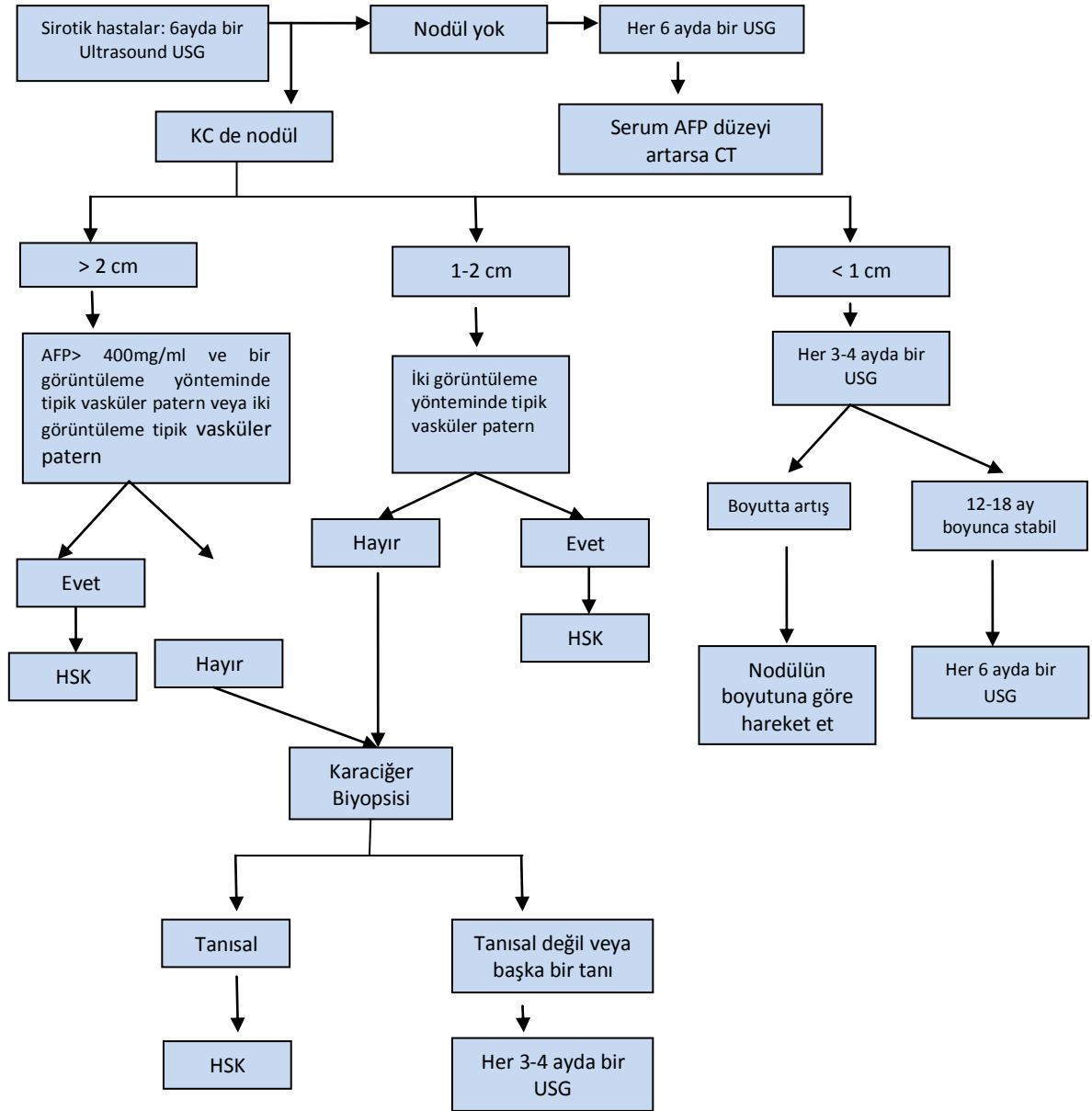
- Kronik hepatit B taşıyıcıları (erkeklerde >40 kadınlarda >50 yaş üzeri ve ailede HSK öyküsü olan kronik HBV'li hastalar).

3-Alfa1 tripsin eksikliği, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığına ikincil siroz düşük orta riskli kabul edilir ve bu tür durumlarda tarama için öneri yoktur.

2.5. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

Prospektif çalışmalar birçok HSK'in sirotik karaciğerde premalign nodüler lezyondan kanseröz lezyona doğru olan progresif bir süreçle geliştiğini göstermektedir (20). Hepatit B virüs veya HCV ile infeksiyondan sonra siroza progresyon ortalama yaklaşık 2-4 dekatı almaktadır. Bundan sonra HSK için yıllık risk HBV ilişkili sirozda % 2-3, HCV ilişkili sirozda % 1-7 ve alkol ilişkili sirozda % 1'dir. Hepatosellüler kanser HBV infeksiyonu olan bireylerde siroz gelişmeden de yıllık olarak % 0,26-0,6 oranlarında görülebilir (21). Son dönemde yapılan çalışmalar sirozu olan HCV'li hastaların interferon tedavisiyle HSK riskini azalttığını göstermiştir. Pegileinterferon ve ribavirin kombinasyonunun bu riski daha da azaltacağı beklenmektedir (21).

Hepatosellüler kanserde sağkalımın tahmini altta yatan 2 hastalık olan tümör ve sirozun birlikte olması nedeniyle zordur. Birçok çalışma prognozunu direkt olarak kalan hepatik fonksiyonun derecesiyle orantılı olduğunu göstermiştir. Bu durum tümör boyutundan daha çok sirozun ana belirleyici olduğunu göstermektedir. Yeni tanı konulup tedavi edilmeyen HSK'li hastalarda ortalama sağkalım haftalar, aylarla ifade edilebilir. Prognozunu kötü olmasıyla ilişkili bir çok faktör mevcuttur. Erkek cinsiyet, ileri yaş, etiyolojik ajan (HCV HBV'den daha kötü seyrederek), birden fazla risk faktörünün varlığı, nodüllerin sayısı ve ikilenme zamanı, vasküler invazyon ve uzak metastaz bunlar arasında sayılabilir. Hepatosellüler kanserin altta yatan nedene, epidemiyolojik zemine ve karaciğer disfonksiyonunun şiddetine bağlı heterojen doğası, dünya genelinde kullanılan belirli bir evreleme sisteminin ortaya konmasına engel olmaktadır. Solid tümörler için yaygın olarak kullanılan TNM klasifikasyonu, altta yatan sirozun derecesini içermediği için ciddi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenden dolayı diğer evreleme sistemleri olan Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri Klasifikasyonu ve Karaciğer Kanseri İtalya Skoruması geliştirilmiştir (Tablo 3) (22).



Şekil.3 Sirozlu hastalarda HSK yönünden takip algoritması.

Tablo 3. HSK için Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi

| BCLC evresi | Tümörün durumu | | | |
|-----------------------|----------------|--|-------|--------------------------------|
| | PST | Tümörün evresi | Okuda | Karaciğer fonksiyonu |
| Evre A: erken HSK | 0 | | | |
| A1 | 0 | Tek | I | Portal HT yok normal bilirubin |
| A2 | 0 | Tek | I | Portal HT normal bilirubin |
| A3 | 0 | Tek | I | Portal HT anormal bilirubin |
| A4 | 0 | 3 Tümör<3cm | I-II | Child-Pugh A-B |
| Evre B: orta HSK | 0 | Geniş Multi nodüler | I-II | Child-Pugh A-B |
| Evre C: ileri HSK | 1-2* | Vasküler invazyon Ekstrahepatik yayılım* | I-II | Child-Pugh A-B |
| Evre D: son dönem HSK | 3-4+ | Herhangi biri | | Child-Pugh C |

Evre A ve B: tüm kriterler sağlanmalıdır.

Evre C: en az bir kriter; *PST 1–2 veya vasküler invazyon/ ekstrahepatik yayılım.

Evre D: en az bir kriter; +PST 3–4 veya Okuda evre III/Child-Pugh C.

*Doğu Kooperatif Onkoloji Grubunun performans skalası baz alınarak değerlendirildi

0: asemptomatik, 1: semptomatik ve tamamen ambulatuar, 2: semptomatik ve günün <% 50'sinde yatağa bağımlı, 3: semptomatik ve günün >% 50'sinde yatağa bağımlı, 4: tamamen yatağa bağımlı.

Tablo.4 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.5 Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi

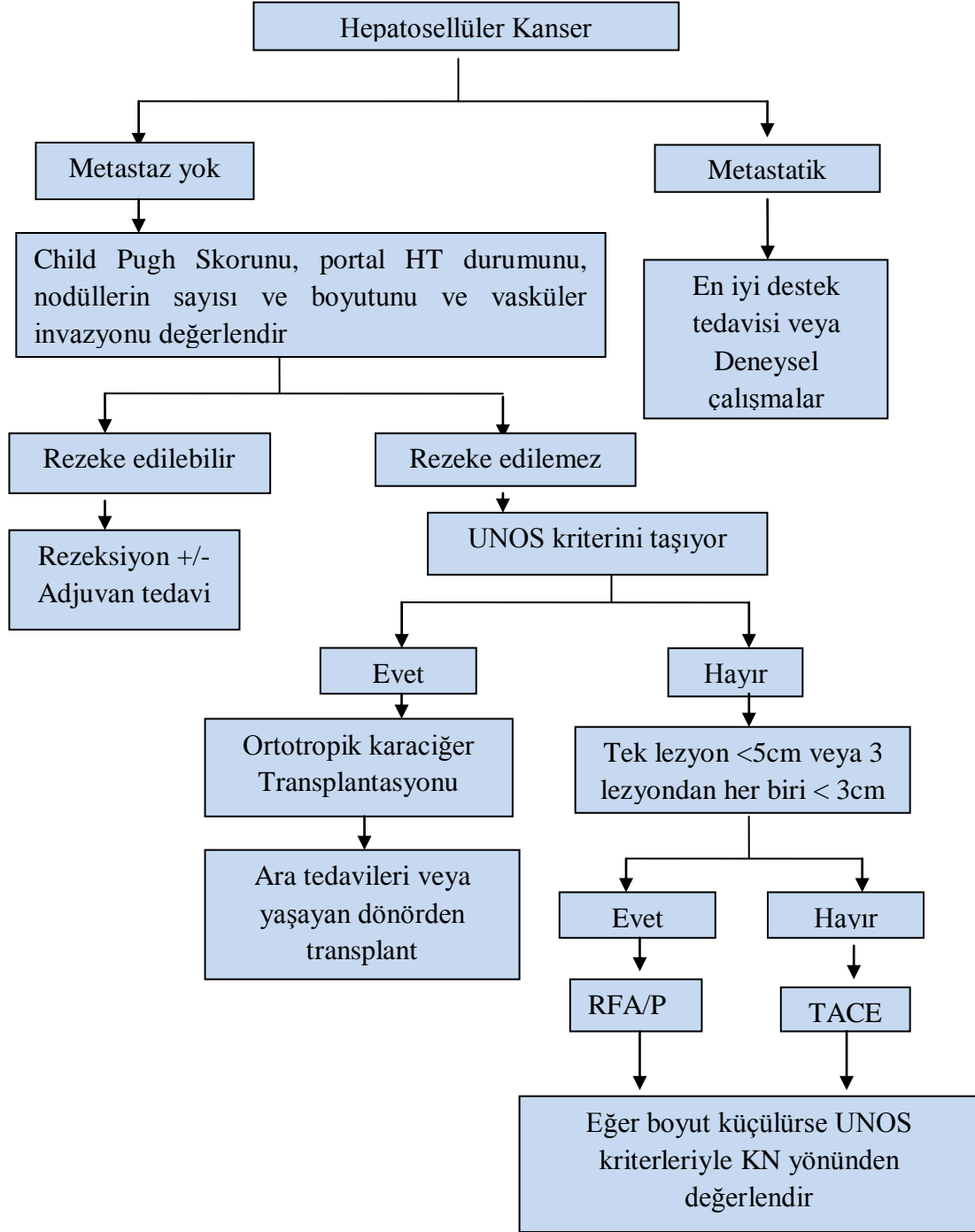
| | Anormallikle birlikte artan puan | | |
|---------------------|----------------------------------|---------|------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Ensefalopati (evre) | Yok | 1-2 | 3-4 |
| Asit | Yok | Hafif | Orta |
| Albümin (gr/dl) | >3.5 | 2.8-3,5 | <3.5 |
| PT'de uzama (sn) | 1-4 | 4-6 | >6 |
| Billürubin (mg/dl) | 1-2 | 2-3 | >3 |

Sınıf A: 5-6 puan (iyi operatif risk), Sınıf B: 7-9 puan

(orta operatif risk), Sınıf C: 10-15 puan (kötü operatif risk)

2.6. HEPATOSELLÜLER KANSERDE YÖNETİM

Hepatosellüler kanserde kesin tedavi karaciğer naklidir. Böylelikle hem kanser hem de altta yatan kansere eğilimli siroz tedavi edilmiş olur (Şekil 4).

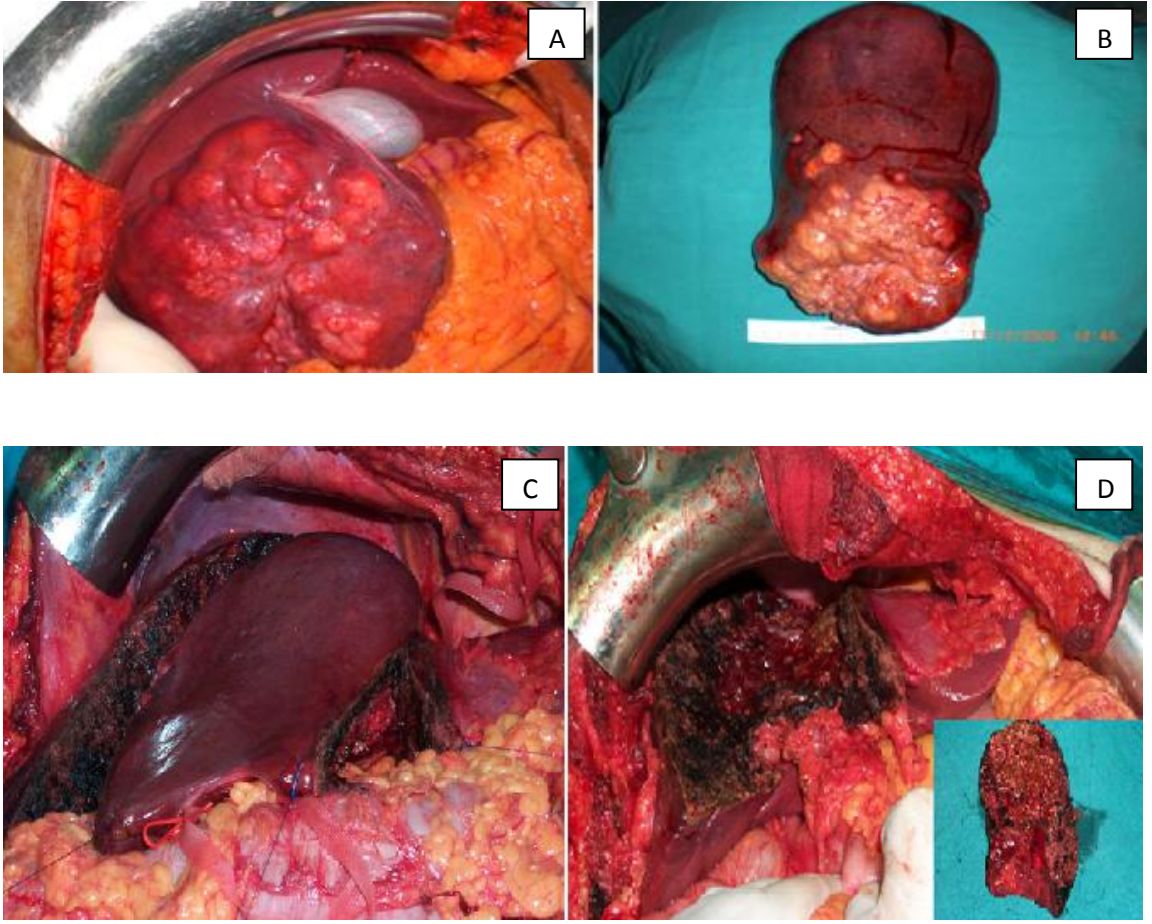


Şekil 4. Hepatosellüler kanserde hasta yönetim algoritması

2.6.1. Cerrahi Tedavi

2.6.1.1 Rezeksiyon

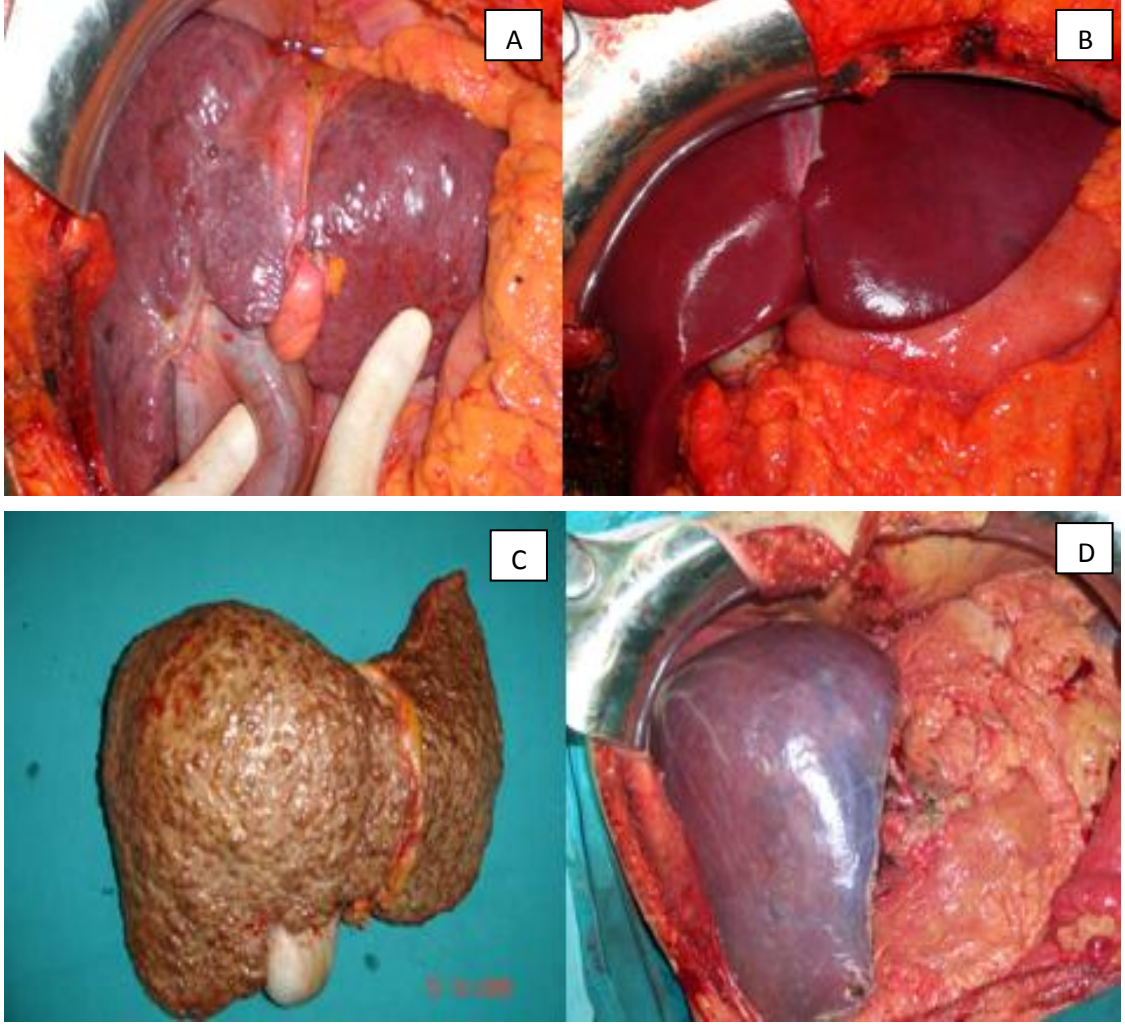
Tümörün rezeksiyonu, HSK'in tedavi seçeneklerinden birisidir. Rezeksiyon uygulamadan önce CTP skoruyla yeterli karaciğer rezervinin kalıp kalmadığını belirlemek gerekir (Tablo 5). Genellikle, CTP A sınıfında olan hastalar güvenli bir şekilde rezeksiyona gidebilir. Bununla birlikte CTP A grubundaki hastaların hepsinin homojen karaciğer fonksiyonu olmamasından dolayı, rezeksiyonun uygulanabilirliği için portal hipertansiyonun olup olmadığını tayin etmek gereklidir. Bu kriterlerle birlikte 5 yıllık yaklaşık % 60-70'lik bir sağkalım sağlanabilmiştir (23). Ameliyat öncesi kemoterapinin henüz ek yararı gösterilememiştir. I-131'le işaretlenmiş lipiodol, aktive lenfositlerle adoptif immunoterapi, ve interferon gibi modaliteleri içeren diğer adjuvan tedavi yaklaşımlarının ümit verici sonuçları olsa da bu yaklaşımlarla ilgili ileri araştırmalar gerekmektedir. Resim.1 de merkezimizde HSK nedeniyle uygulanan rezeksiyon görüntüleri verilmiştir.



Resim 1. Merkezimizde HSK nedeniyle sağ hepatektomi (A-B) ve santral hepatektomi (C-D) uygulanmış vakanın resimleri görülmektedir. (Resimler Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

2.6.1.2. Karaciğer Nakli

Tedavide primer yöntem olarak karaciğer transplantasyonunun kullanımı giderek artmaktadır. 1980'lerde hasta seçiminde yapılan yanlışlar kötü sonuçlara neden olarak, 5 yıllık sağkalımın % 40'ların altında olmasına yol açmıştır. 1996'da yapılan bir klinik çalışma bu konuda belirleyici olmuştur ve karaciğer nakli için uygun hasta seçiminde Milan Kriterleri'nin belirlenmesine yol açmıştır (24). Bu çalışmada araştırmacılar; 5 cm'den küçük tek bir lezyon ya da en büyüğü 3 cm'den küçük plan üç tümörü olan hastaları çalışmaya dahil etmişler ve 5 yıllık sağkalım % 70'i, nüks oranı %15 saptanmıştır (24). Gerçekten benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da saptanarak 5 yıllık sağkalım rezeksiyon veya ablasyona göre belirgin olarak farklılık göstererek %75'i geçmiştir (25). Karaciğer nakli için öncelik sırasını belirlemede Son Dönem Karaciğer Hastalığı İçin Model Skoru (Model for End Stage Liver Disease) (MELD) kullanılmaktadır. Bu skorlamada serum kreatinin, total bilirubin ve uluslararası normalleştirme oranı (International Normalized Ratio) (INR) kullanılır. Hepatosellüler kanserli hastalar daha yüksek MELD skoruna sahiptir ve bu nedenle hepatosellüler kanseri olmayan ve benzer karaciğer disfonksiyonu olanlara göre karaciğer nakli için daha önceliğe sahiptir. Bununla birlikte donör sayılarının azlığı, ölümler ve izlem sırasında tümöre bağlı kontrendikasyonların ortaya çıkışıyla beklenmeyen oranlarda karaciğer nakil listelerinden ayrılmaya ve sağkalımda % 50'nin altına düşmektedir. Kadavra karaciğerinin bulunmasındaki zorluklar; cerrahi rezeksiyon, neoadjuvan lokal ablasyon ve kemoembolizasyon gibi diğer umut verici sonuçları olan tedavi modalitelerinin kullanılmasına yol açmıştır. Ayrıca canlıdan karaciğer nakli HSK'li hastalarda giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır ve kadavradan karaciğer nakli yapılan hastalarla benzer sonuçlar göstermektedir. Tablo 6'da altta yatan sirozu olan HSK'li hastalarda kadavradan karaciğer nakli için ulusal organ paylaşım kriterleri (UNOS) verilmektedir. Resim 3'de merkezimizde uygulanmış olan KN vakalarından resimler görülmektedir.



Resim 2. Sirotik zeminde HSK’de kadavra donorden (A-B) ve canlı donorden (C-D) karaciğer nakli resimleri. (Resimler Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır)

Tablo 6. Altta Yatan Sirozu olan HSK’li Hastalarda Kadavradan Karaciğer Nakli için Ulusal Organ Paylaşım Kriterleri (UNOS)

Hasta karaciğer rezeksiyonuna uygun olmamak

<5 cm tek bir kitle veya en büyüğü <3 cm olan en fazla 3 tümörü olmak

Makrovasküler tutulum olmaması

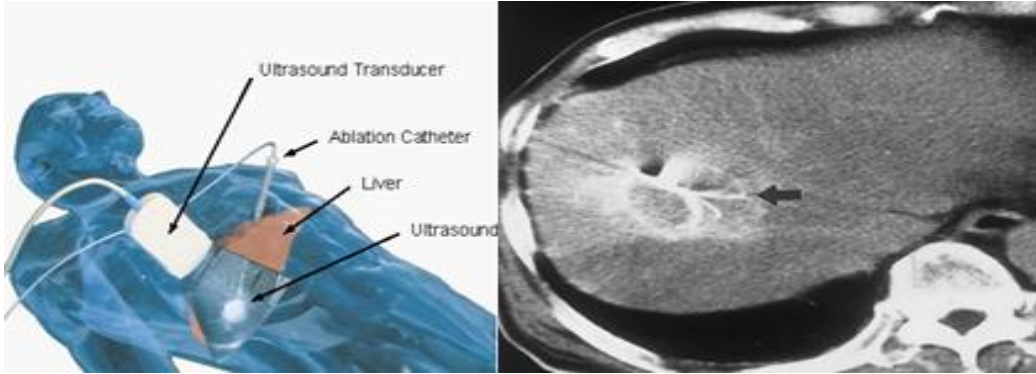
Tümörün lenf nodları, akciğer, karın içi organlar veya kemik gibi ekstrahepatik organlara yayılımı olmaması

2.6.2.Cerrahi Dışı Tedavi Modaliteleri

Hepatosellüler kanserli vakaların çoğunluğu tanı anında rezeksiyon sınırlarını aşmıştır ve nakil programına alınabilecek ölçülerde de değildir. Bu tür durumlarda çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur.

2.6.2.1. Lokal Ablasyon

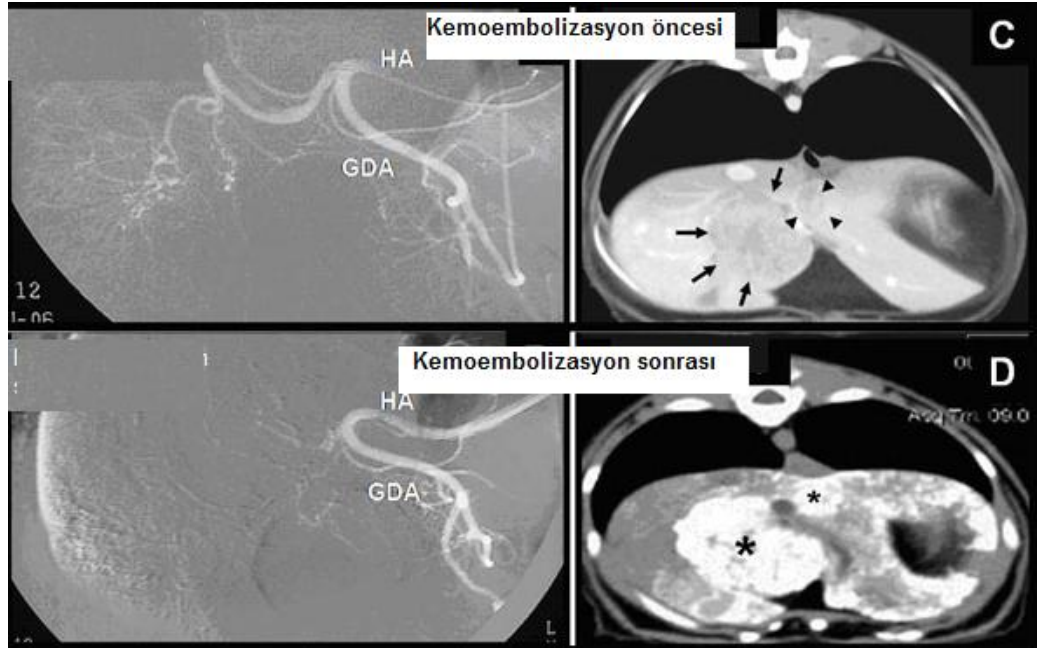
Lokal ablasyonda görüntüleme yöntemleri eşliğinde kimyasal (etanol, asetik asit) ve termal (radyofrekans, kryoablasyon) teknikler kullanılır. Perkütan etanol injeksiyonu en sık uygulanan tekniktir ve cevap oranları % 70-100 arasında değişmektedir (26). Bununla birlikte radyofrekans termal ablasyon günümüzde en sık kullanılan yöntemdir ve perkütan alkol injeksiyonu ile karşılaştırıldığında hastalığın daha iyi kontrolünü sağlar ve sağkalımda iyileşmeye yol açar (27). Lokal ablasyonun major kısıtlaması infiltratif lezyonlarda ve boyutu 4-5 cm'den büyük tümörlerde ortaya çıkmaktadır. Resim 3'de radyofrekans işlemi gösterilmiştir.



Resim 3. Radyofrekans işlemi

2.6.2.2. Transarteryel Tedavi

Transarteryel girişimler rezeksiyon veya perkütan tedaviler için uygun olmayan geniş rezeke edilemeyen HSK'li hastaların tedavisi için kullanılır. Bu tür tedaviler tümör yükünü azaltmak için palyatif amaçla uygulanırlar. En sık kullanılan teknikler arasında transkateter arteryel kemoembolizasyon ve transarteryel radyoaktif iyod ve lipiodol kullanımı yer alır. Rezeke edilmesi mümkün olmayan HSK olan olguları içeren randomize çalışmaların sistematik derlemesinde kompanse sirozu ve iyi fonksiyonel durumu olan vakalarda arteriyel embolizasyonun iki yıllık sağkalımı iyileştirdiği gözlemlenmiştir (28). Karın ağrısı ve ateşle ilişkili postembolizasyon sendromu bazen gelişebilir ve bu durum asit ve hepatik ensefalopati gelişimini uyarabilir. İleri karaciğer hastalığı olan (CTP C) ve portal ven trombozu olan olgularda akut karaciğer yetmezliğini tetikleyebileceği için bu tür tedaviler uygulanmamalıdır. Resim 4'de kemoembolize edilen bir HSK'li hastanın görüntüleri verilmiştir.



Resim 4. Kemoembolizasyon Tedavisi

2.6.2.3. Kombinasyon Tedavisi

Beş santimetreden küçük tümörlerde transkateter kemoembolizasyonu takiben radyofrekans termal ablasyonun kombine edilmesi iyi lokal cevaba yol açar. Bununla birlikte bu işlemlerin yararlılığının daha geniş hasta gruplarında onaylanması gerekmektedir.

2.6.2.4. Sistemik Tedavi

İlerlemiş HSK'sı olan hastalarda kemoterapi birçok nedenden dolayı rutin olarak kullanılmaz. Hepatosellüler kanser 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. Hepatosellüler kanser 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 (29).

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmada Ocak 1998-Ocak 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Birimi'nde HSK tanısıyla, KR ya da KN uygulanan toplam 113 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

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

Retrospektif olarak kayıtlarına ulaşılamayan, HSK ön tanısıyla (klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle) ameliyata alınarak hastaların ameliyat sonrası patoloji incelemelerinde HSK tanısı konulmayan ve izlemiden çıkan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu kriterler dikkate alındığında çalışmaya 93 hasta dahil edildi. Yirmi (%16,2) hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, hasta veya hasta yakınları telefonla aranarak sağkalım bilgilerine ulaşıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 57 (% 61,3)'sine KN, 36 (% 38,7)'sine KR uygulandı.

Çalışmada İncelenen Parametreler

Çalışmada; yaş, cinsiyet, tümör etiyojisi tümör yerleşimi, tümör boyutu, ameliyat türü, ameliyat tarihi, tümör tipi, tümör gradesi, tümör sayısı, MELD skoru, CTP evresi, AFP düzeyi, Aspartat aminotransferaz düzeyi (AST), Laktat Dehidrogenaz düzeyi (LDH) , alanin aminotransferaz düzeyi (ALT), hemoglobin (Hg), INR düzeyi, kan üre nitrojen düzeyi (BUN), kreatinin düzeyi, total bilirubin düzeyi, ameliyat öncesi ve sonrası kemoterapi alıp almaması, cerrahi sonrası komplikasyonlar, mortalite, morbidite, nüks durumu, nüks zamanı, kemoembolizasyon uygulanıp uygulanmadığı, tekrarlanan cerrahi durumu, ölüm tarihi, sağkalım ve hastaliksız sağkalım zamanı verilerine bakıldı.

Hastalarda gelişen cerrahi komplikasyonlar Clavien sınıflamasına göre sınıflandırıldı. (Clavien sınıflaması aşağıdaki tablo 7’de verilmiştir.)

Tablo 7. Clavien Cerrahi Komplikasyonların Sınıflandırması

| | |
|----------|---|
| Derece 1 | Farmakolojik tedaviye veya cerrahi, endoskopik ve radyolojik müdahale gerektirmeyen normal postoperatif dönemdeki değişiklikler. İzin verilen tıbbi ilaçlar antiemetikler, antipiretikler, analjezikler, diüretikler, elektrolitler ve fizyoterapi. Bu derece aynı zamanda yatakta açılan yara yeri enfeksiyonlarını da kapsıyor. |
| Derece 2 | Derece 1 de kullanılan medikal ilaçlar haricinde kullanılmayı gerektiren durumlar (kan transfüzyonları, TPN, antihipertansifler vs...) |
| Derece 3 | Cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren durumlar |
| A | Genel anestezi gerektirmeyen müdahaleler |
| B | Genel anestezi altındaki müdahaleler |
| Derece 4 | Hayatı tehdit eden komplikasyonlar (Örn: yoğun bakım gerektiren SSS komplikasyonları) |
| A | Tek organ işlev kaybı (dializ) |
| B | Çoklu organ işlev kaybı |
| Derece 5 | Hastanın Ölümü |
| ‘d’ | Hasta eğer taburcu edildiği sırada komplikasyondan mustaripse derecenin yanına ‘d’ ekleniyor |

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Parametrik değerler, independent Student t testi ve Mann-Whitney U ile, nonparametrik değerler ki-kare testi ve Fisher's exact testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda log-rank testi uygulandı. Progresyona kadar geçen süre tanı anından nüks, metastaz veya nüks olmadan başka nedenle ölüm gelişene kadar geçen süre; genel sağkalım ise tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak kabul edildi. Cox proportional hazard modeli birden fazla değişkenin sağkalıma etkisini değerlendirmede kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p=0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

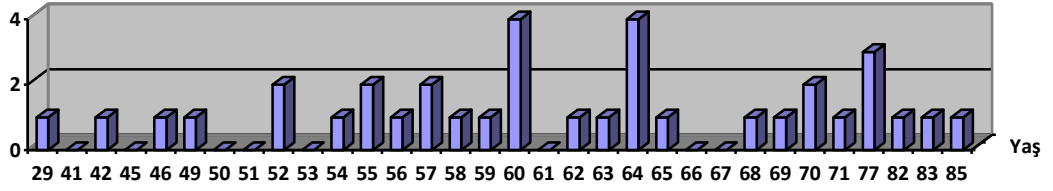
Çalışmamızdaki hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, CTP skoru, MELD skoru, ameliyat öncesi tedavisi ve komplikasyon oranları ile ilgili bilgileri Tablo 8’de gösterilmiştir. Karaciğer rezeksiyonu ve KN yapılan hastaların yaş dağılımları Grafik 1a ve 1b’de verilmiştir.

Tablo 8. Çalışmamızdaki HSK'li hastaların verileri

| | KN | KR | p değeri |
|--|------------|-----------|-----------------|
| Hastalar (n) | 57 | 36 | |
| Ortalama yaş ±standart sapma (yıl) | 55 | 62,1 | 0,02 |
| Cinsiyet (n)(%) | | | 0,07 |
| Erkek | 51(89,5) | 24 (66,7) | |
| Kadın | 6 (33,3) | 12(66,7) | |
| Etiyoloji (n) (%) | | | |
| Hepatit B | 46 (80,8) | 23 (63,9) | |
| Hepatit C | 8(14,0) | 2(5,6) | |
| Diğer | 11 (5,2) | 11 (30,5) | |
| CTP skoru (n)(%) | | | |
| A | 12 (21,1) | 26 (72,2) | 0,01 |
| B | 32 (56,1) | 10 (27,8) | 0,01 |
| C | 13 (22,8) | 0 (0) | 0,01 |
| MELD skoru ortalama | 13,26 | 8,80 | 0,01 |
| LAT (n)(%) | 11 (11,93) | 2 (5,6) | 0,06 |
| Ortalama takip süresi (ay)(±) | 34,53±24,9 | 29±26,6 | 0,312 |
| Hastanede kalış süresi ortalama (gün)(±) | 30,9±21,7 | 17,3±10,7 | 0,000 |
| Komplikasyon (n) (%) | 11 (19,3) | 6 (16,7) | 0.749 |

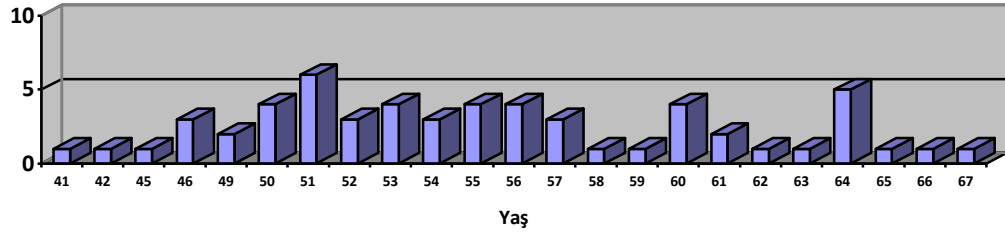
Çalışmada KN'nin daha genç hastalara (55'e karşılık 62.1) uygulandığı ($p=0,02$), KN ve KR'nun daha çok erkek hastalarda gerçekleştirildiği ($p=0,01$) görülmektedir (Tablo.8).

Karaciğer Rezeksiyonu - Yaş Dağılımı



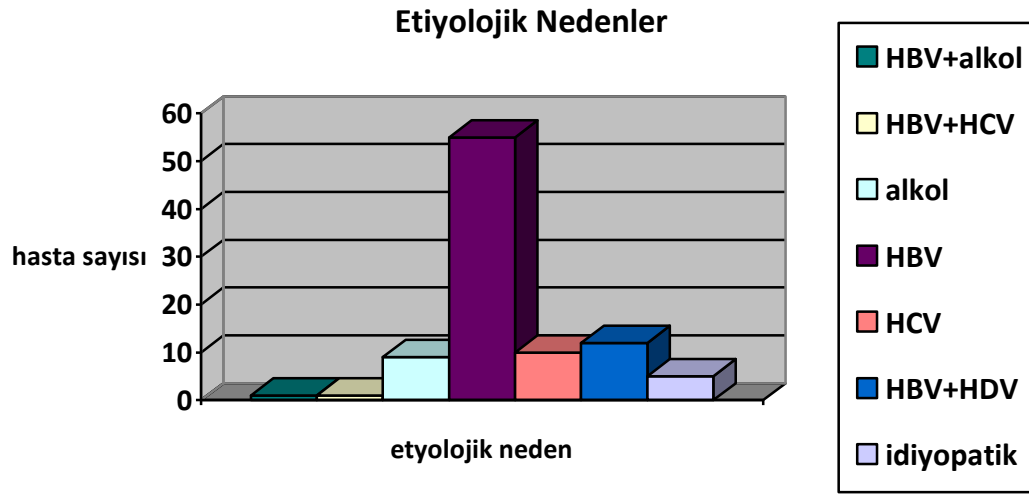
Grafik 1a. Karaciğer rezeksiyonu -yaş dağılımı

Karaciğer Nakli - Yaş Dağılımı



Grafik 1b. Karaciğer nakli -yaş dağılımı

Hastalarımızın etiolojisinde en çok kronik hepatit B'nin yol açtığı siroz ve bu zeminde gelişen HSK bulundu. Karaciğer nakli hastalarının % 80,8'i, KR yapılan hastaların %63,9'u hepatit B etiolojisine sahipti (Grafik 2). Etiyolojilerin KN ve KR gruplarına göre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

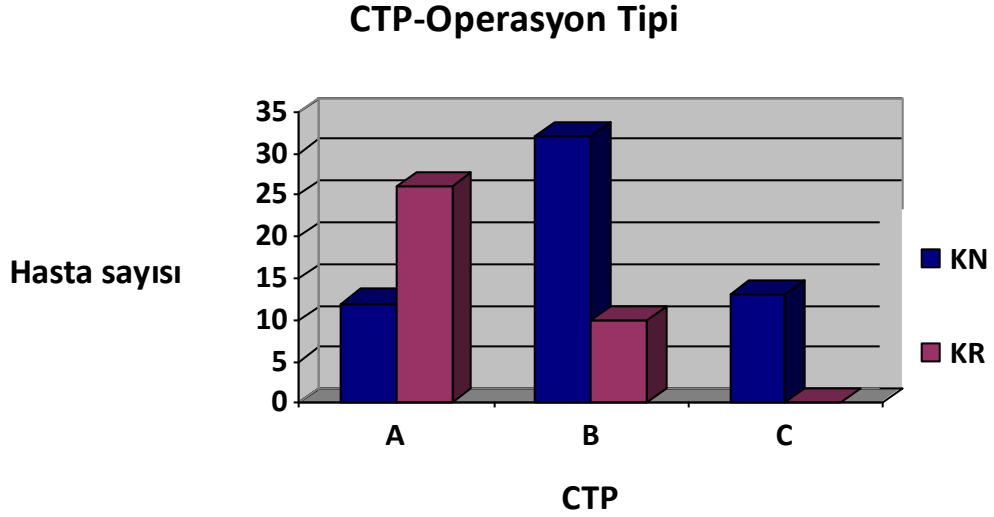


Grafik 2. Hepatosellüler kanser hastalarımızın etiyolojik dağılımı

Tablo 9. Hepatosellüler kanser hastalarımızın etiyolojik dağılımı

| | Etiyolojik Neden (n)(%) | | | | | | |
|----|-------------------------|-------------|---------|-----------|----------|-------------|----------|
| | HBV+alkol | HBV+ HCV | Alkol | HBV | HCV | HBV+ HDV | Neden? |
| KN | 1 (1,8) | 1 (1,8) | 3 (5,3) | 32 (56,1) | 8 (14,0) | 12 (21,1) | 0 |
| KR | 0 | 0 | 6(16,7) | 23 (63,9) | 2 (5,6) | 0 (0) | 5 (13,9) |
| n | 1 (1,1) | 1 (1,1) | 9 (9,7) | 55 (59,1) | 10(10,8) | 12(12,9) | 5 (5,4) |

Child-Turcotte-Pugh skoruna göre hastalarımızı değerlendirildiğinde; CTP A 39 (%40,9) hastada, CTP B 42 (%45,2) hastada ve CTP C 13 (%14) hastada mevcuttu. Bu sınıflamaya göre yapılan operasyonları karşılaştırdığımızda CTP A hastaların %72,2'si KR, CTP B hastalarının %56'sı KN ve CTP C hastalarının tamamına KN uygulandı (Grafik 3).



Grafik 3. Child Turcotte Pugh Sınıflamasına göre operasyon tipleri

MELD skoru KN grubunda ortalama 13.26 ± 4.459 , KR grubunda ise 8.8 ± 3.28 'di. Karaciğer nakil grubunda MELD skoru anlamlı yüksekti ($p=0,00$).

Operasyon öncesi LAT'ler KN grubunda 11 (%11.9), KR grubunda ise 2 (%5.6) hastaya uygulandı ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,06$).

Ortalama takip süreleri açısından, KN (34,5 ay) ve KR (29 ay) grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,312$).

Hastanede ortalama kalış sürelerine bakıldığında KN grubunda bu süre 30,9 gün olarak bulunurken, KR grubunda bu süre 17,3 gün olarak bulunmuştur, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

İki ameliyat grubu arasında komplikasyon oranları açısından fark saptanmadı ($p=0,749$).

Tümörlerin sayı, çap (birden çok sayıda olan tümörlerde her bir tümörün çaplarının toplamı) ve diferansiasyonları (iyi, orta, kötü) ile ilgili özellikleri ameliyat tipine bağlı olarak Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalarımızın patolojik verileri ve operasyon tipine göre dağılımları

| | Karaciğer nakli | Karaciğer rezeksiyonu | <i>p</i> değeri |
|--------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| Tümör çapı (n) (%) | | | |
| 2cm | 17 (60,7) | 11 (39,3) | 0,7 |
| 2-5 cm | 26 (68,4) | 12 (31,6) | 0,7 |
| >5cm | 14 (51,9) | 13 (48,1) | 0,6 |
| Tm sayısı (n) | | | |
| Tek tm | 26 (45,6) | 25(69,4) | 0,02 |
| Birden fazla | 31(54,4%) | 11 (30,6%) | 0,02 |
| Diferansiasyon (n) | | | |
| İyi | 23 (40,4%) | 19 (52,8%) | 0,241 |
| Orta -Kötü | 34 (59,6%) | 17 (47,2%) | |

Karaciğer nakli öncesi 42 (%73) hastanın HSK olduğu bilinirken, 15 (%27) hastanın HSK olduğu ameliyat sonrası patoloji sonuçları incelendikten sonra anlaşılmıştır. Patolojik inceleme sonrasında KN yapılan hastaların %54,4'ünde birden fazla tümör olduğu, KR yapılan hastaların ise %69,4'ünde tek tümör olduğu görüldü.

Birden çok tümörü olan hastalarda daha çok KN'nin yapılmış olduğu (%73,8) ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,024$).

Tümör çaplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,7$).

Hastaların ameliyat öncesi ortalama total bilirubin, albümin, AST, ALT, ALP, GGT, BUN, kreatinin, PT, APTT, INR ve AFP düzeyleri ameliyat tipine göre Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar bilgileri

| | KN | KR | <i>p</i> değeri |
|-------------------|------------|-----------|-----------------|
| Albümin (g/l) | 3,01±0,73 | 3,73±0,66 | 0,00 |
| Bilirubin (mg/dl) | 2,38±2,28 | 1,4±1,84 | 0,34 |
| AST | 73,6±60,9 | 44,2±16,3 | 0,07 |
| ALT | 54,3±35,6 | 44,5±44,3 | 0,242 |
| ALP | 190±112 | 163±92,2 | 0,23 |
| GGT | 104,5±90,9 | 95±110 | 0,651 |
| BUN | 15,6±4,7 | 20,7±7,8 | 0,01 |
| Kreatinin | 0,90±0,26 | 1,09±0,30 | 0,02 |
| APTT | 38,8±8,49 | 27,5±6,27 | 0,00 |
| PT | 17,4±4,7 | 13,9±2,8 | 0,01 |
| INR | 1,46±0,47 | 1,08±0,66 | 0,00 |
| AFP* | 151,5 ±601 | 85,2±185 | 0,06 |

* Mann Whitney U ile karşılaştırıldı.

Karaciğer nakli ve KR grupları karşılaştırıldığında ortalama total bilirubin ($p=0,34$), AST ($p=0,07$), ALT ($p=0,242$), ALP ($p=0,23$) ve GGT ($p=0,651$) düzeyleri

arasında fark yokken, albümin ($p=0,00$), BUN ($p=0,01$), kreatinin ($p=0,02$), APTT ($p=0,00$), PT ($p=0,01$) ve INR ($p=0,00$) düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. İki grup arasında AFP düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,06$).

Hastalarımızdan KN uygulanan 9 (%15,7), KR uygulanan 7 (%19,4) hastada HSK nüksü ortaya çıktı. Karaciğer nakil grubunda 3 hastada nüks karaciğerde, 6 hastada karaciğer dışı organlarda gelişmişti. Rezeksiyon grubunda ise 4 hastada karaciğer, 3 hastada karaciğer dışı organlarda nüks gelişmiştir. Nüks oranları bakımında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,649$).

Tümör sayısının tek ya da birden fazla olmasına göre yapılan değerlendirmede; tek tümör odağı olan 51 hastanın 5 (%9)'inde, birden fazla tümörü olan 42 hastanın 11 (%26,2)'inde nüks gelişmiştir. Birden fazla odağı bulunan hastalarda tümör nüksü istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazladır ($p=0,037$).

Hastaların 17 (%18,2)'sinde komplikasyon gelişmişti. Karaciğer nakil grubunda 11 (%19,3), KR grubunda ise 6 (%16,7) hastada komplikasyon ortaya çıktı. Komplikasyon oranları iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,749$). Komplikasyonların Clavien sınıflamasına göre gruplandırdığımızda 9 hasta derece 1 (%52,9), 5 hasta derece 2 (%29,4), 2 hasta derece 3a (%11,7) ve 1 hasta derece 5 (%5) olarak tespit edildi.

Karaciğer nakli olan hastaların vericileri incelediğinde; 27 (%47,3)'si kadavra vericili karaciğer nakli (KVKN), 30 (%52,7)'u ise canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) olduğu tespit edildi. Canlı vericili karaciğer naklinde ortalama greft ağırlığı 778 g, KVKN 1417 g'dı. Greft ile alıcı ağırlığı oranları ise KVKN de %1,82 CVKN de ise %1,09 oranındaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Karaciğer greft bilgileri

| | n | Ortalama greft ağırlığı (g) (minimum- maksimum) | Greft/alıcı ağırlığı ortalama | En az Greft/alıcı ağırlığı | En çok Greft/alıcı ağırlığı |
|------|----|---|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| CVKN | 30 | 778 (520-1350) | % 1,09 | % 0,69 | % 1,80 |
| KVKN | 27 | 1417 (680-1919) | % 1,82 | % 0,76 | % 2,58 |

Karaciğer nakli uygulanan hastaların 33 (%57,8)'ü, KR hastalarının ise 27 (%75)'si Milan kriterlerine uymaktaydı. İki grup arasında milan kriterlerine uyan hastaların oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$).

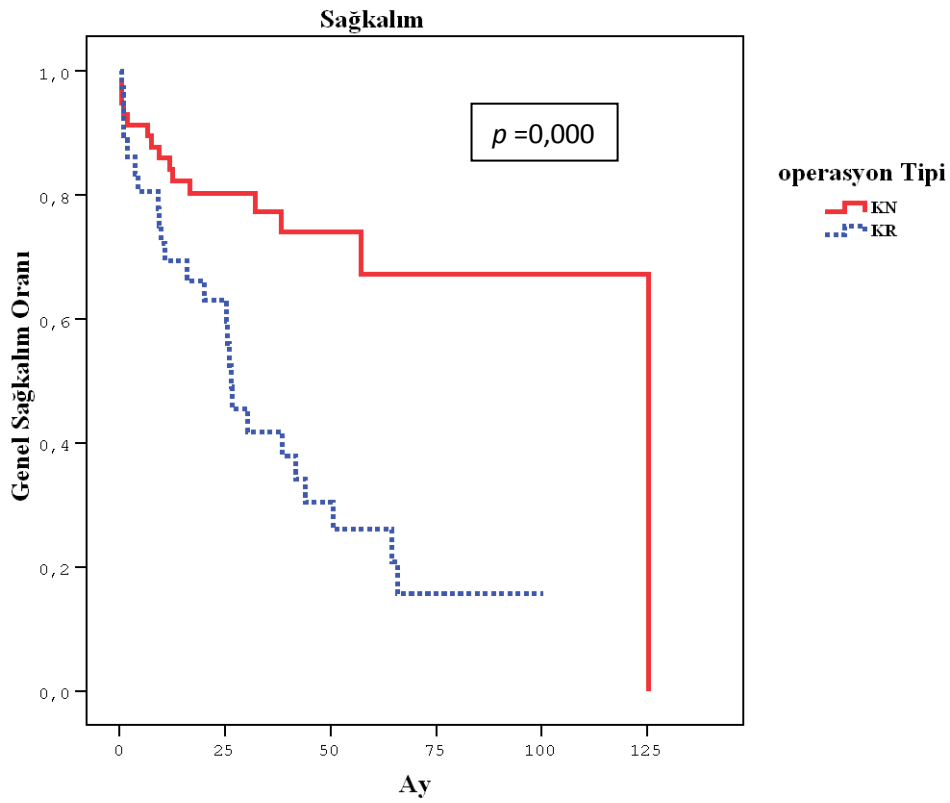
Milan kriterlerine uyan 60 (%64) hastanın 7 (11,7)'sinde, Milan kriterlerine uymayan 33 hastanın 9 (%27,3)'unda HSK nüksü ortaya çıkmıştır. Hepatosellüler kanser nüksü Milan kriterlerine uyan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,05$).

Genel sağkalım KN grubunda $91,6 \pm 8,2$ ay, KR grubunda ise $37,7 \pm 6,04$ ay olarak tespit edildi. Genel sağkalım oranları KN grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,000$) (Tablo 13, Grafik 4).

Tablo 13. Operasyon tiplerine göre genel sağkalım sonuçları

| | Ortalama sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım (ay) | En yüksek sağkalım (ay) | p |
|----|------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|-------|
| KN | 91,622 | 8,284 | 75,385 | 107,860 | 0,000 |
| KR | 37,708 | 6,049 | 25,851 | 49,565 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



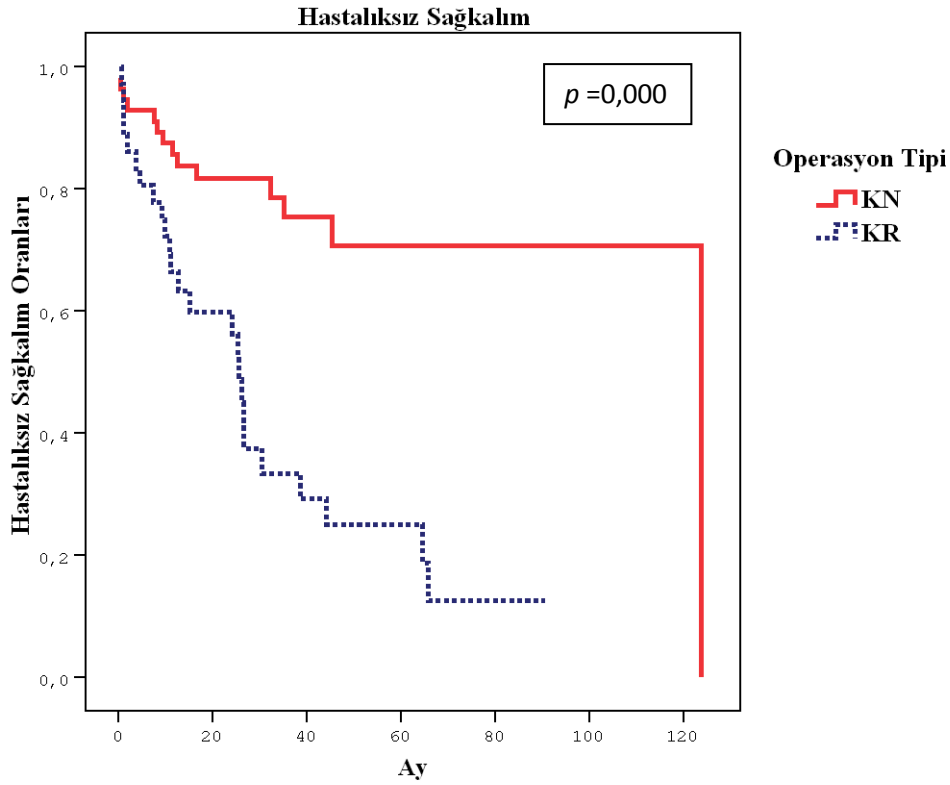
Grafik 4. Operasyon tiplerine göre genel sağkalım eğrisi

Hastaliksız sağkalım ise KN grubunda ortalama $92,934 \pm 7,803$ ay, KR grubunda $32,617 \pm 5,426$ ay olarak tespit edildi. Karaciğer nakil grubunda hastaliksız sağkalım anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,021$) (Tablo 14, Grafik 5).

Tablo 14. Operasyon tiplerine göre hastaliksız sağkalım sonuçları

| | Ortalama hastaliksız sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım (ay) | En yüksek sağkalım (ay) | p |
|----|------------------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|-------|
| KN | 92,934 | 7,803 | 77,641 | 108,228 | 0,000 |
| KR | 32,617 | 5,426 | 21,982 | 43,253 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



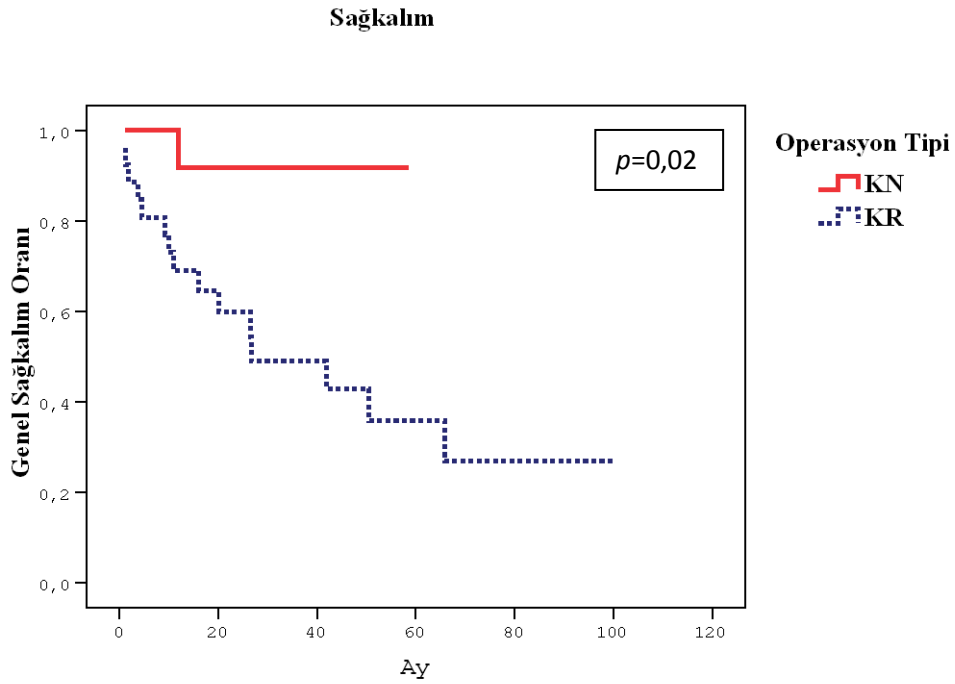
Grafik 5. Operasyon tiplerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi

Child-Turcotte-Pugh A sınıfı hastalarına uygulanan KN operasyonun genel sağkalımı 53,7±4,6 ay, KR grubunun ise 45,1±8,4 aydı. Karaciğer nakli uygulanmış CTP A hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,02$) (Tablo 15, Grafik 6).

Tablo.15 Child-Turcotte-Pugh A grup hastalarda genel sağkalım sonuçları.

| | n | Genel sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım | En yüksek sağkalım | p |
|----|----|---------------------|----------------|-------------------|--------------------|------|
| KN | 12 | 53,7 | 4,6 | 44,5 | 62,7 | 0,02 |
| KR | 26 | 45,1 | 8,4 | 28,5 | 61,6 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



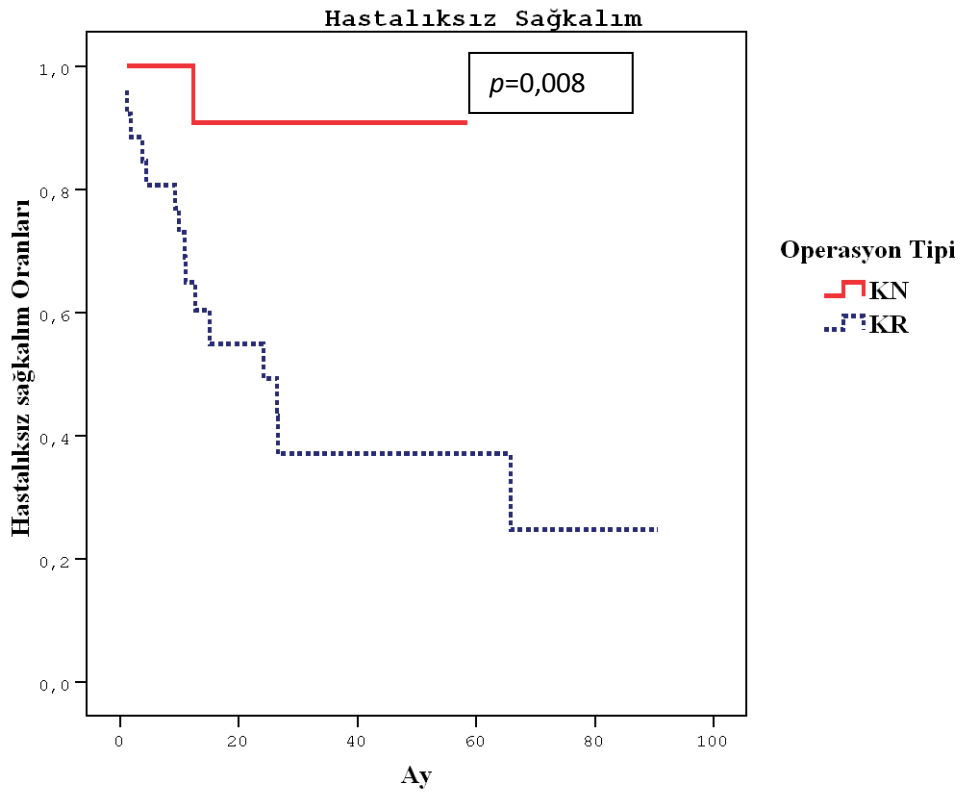
Grafik 6. Child-Turcotte-Pugh A grup hastalarda genel sağkalım eğrisi

Child-Turcotte-Pugh A sınıfı hastalarına uygulanan KN operasyonun hastaliksız sağkalımı ortalama $54,339 \pm 3,9$ ay, KR uygulananların ise 38.604 ± 7.91 aydı ve KN grubunda anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,008$) (Tablo 15, Grafik 7).

Tablo 15. Child-Turcotte-Pugh A Grup hastalarda hastaliksız sağkalım sonuçları.

| | n | Hastaliksız sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım | En yüksek sağkalım | <i>p</i> |
|----|----|---------------------------|----------------|-------------------|--------------------|----------|
| KN | 12 | 54,339 | 3,999 | 46,502 | 62,177 | 0,008 |
| KR | 26 | 38,604 | 7,917 | 23,086 | 54,122 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



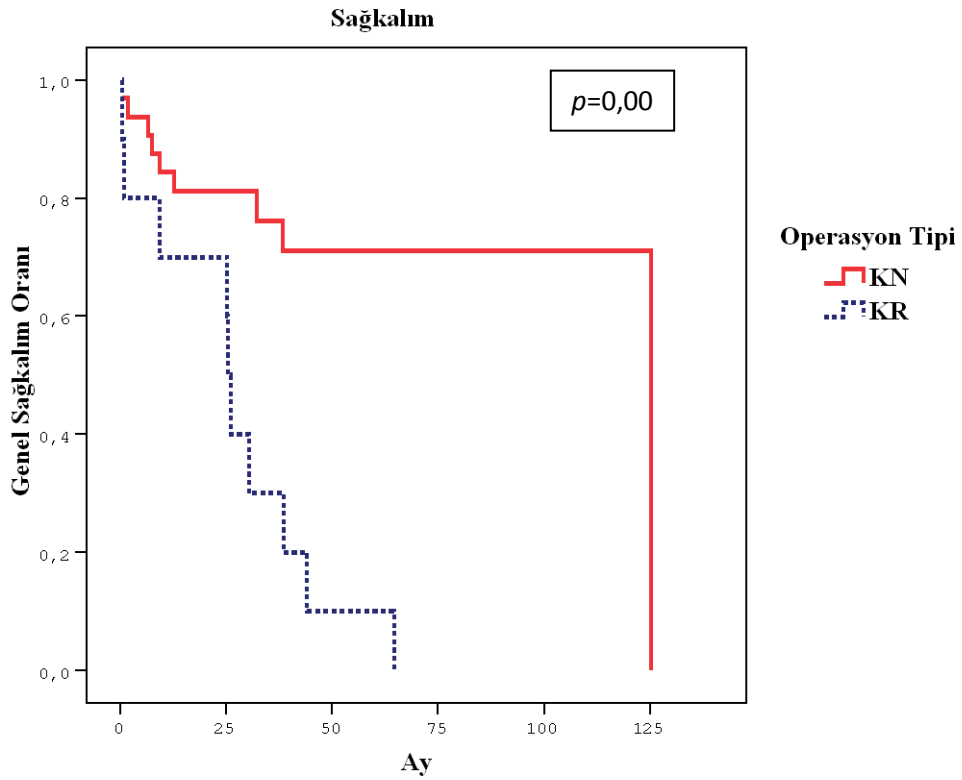
Grafik 7. Child-Turcotte-Pugh A grup hastalarda hastaliksız sağkalım eğrisi

Child-Turcotte-Pugh B hastalarda genel sağkalımı KN uygulananlarda ortalama $93,7 \pm 10,1$ ay KR uygulananlarda ise $26,573 \pm 6,2$ ay idi. Karaciğer nakli olan CTP B hastalarında genel sağkalım anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,00$) (Tablo 16, Grafik 8).

Tablo 16. Child-Turcotte-Pugh B grup hastalarda genel sağkalım sonuçları.

| | n | Genel sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım | En yüksek sağkalım | <i>p</i> |
|----|----|---------------------|----------------|-------------------|--------------------|----------|
| KN | 32 | 96,7 | 10,1 | 73,7 | 113 | 0,00 |
| KR | 10 | 26,573 | 6,276 | 14,272 | 38,874 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



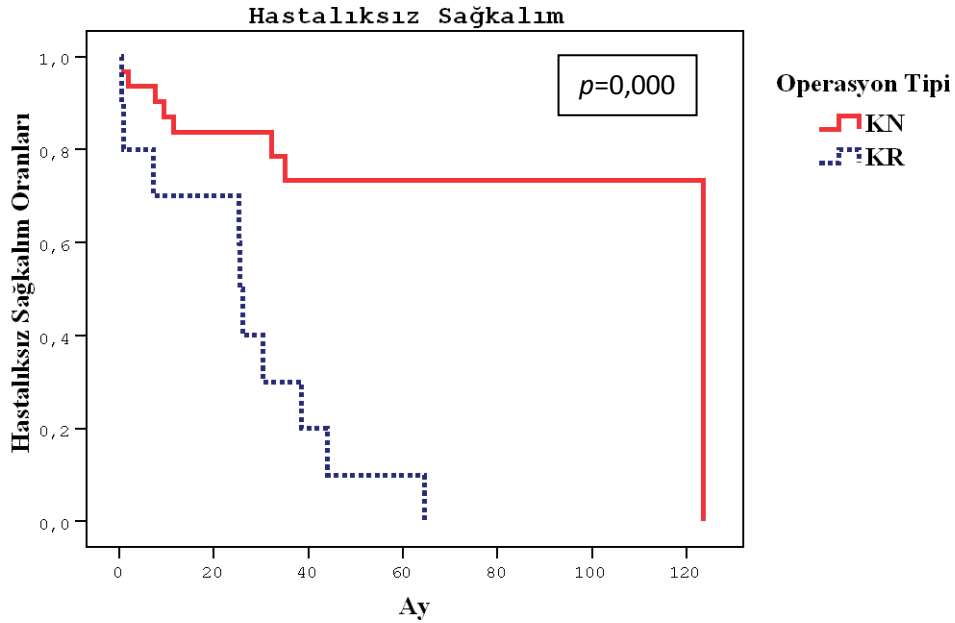
Grafik 8 Child-Turcotte-Pugh B grup hastalarda genel sağkalım eğrisi.

Child-Turcotte-Pugh B hastalarında hastaliksız sağkalımı KN grubunda ortalama $95,162 \pm 10$ ay, KR grubunda $23,37 \pm 6,3$ ay olarak tespit edildi. Bu değerler sonucunda KN uygulanan CTP B siroz hastalarının hastaliksız sağkalım oranları, KR grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,000$) (Tablo 17, Grafik 9).

Tablo 17. Child-Turcotte-Pugh B grup hastalarda hastaliksız sağkalım sonuçları.

| | | Hastaliksız | Standart | En düşük | En yüksek | |
|----|----|---------------|----------|--------------|---------------|----------|
| | n | sağkalım (ay) | sapma | sağkalım(ay) | sağkalım (ay) | <i>p</i> |
| KN | 32 | 95,162 | 10,076 | 75,414 | 114,910 | |
| KR | 10 | 26,373 | 6,340 | 13,947 | 38,800 | 0,000 |

Log Rank (Mantel-Cox)



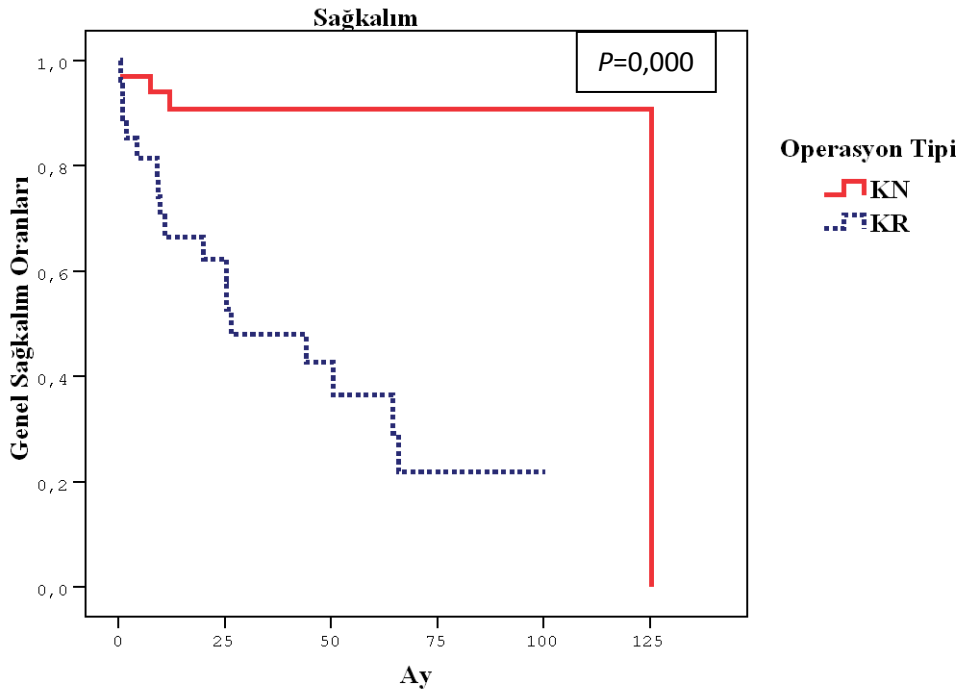
Grafik 9. Child-Turcotte-Pugh B grup hastalarda hastaliksız sağkalım eğrisi.

Milan kriterlerine uyan hastalarda yapılan KN'nde ortalama sağkalım 114,1±7,08 ay, KR'nda 43,3±7,7 ay idi. Milan kriterlerine uyan hastalarda genel sağkalım oranı KN grubunda anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,000$) (Tablo 18, Grafik 10).

Tablo 18. Milan kriterlerine uyan hasta grubunda genel sağkalım sonuçları.

| | n | Ortalama sağkalım (ay) | Standart sapma | En kısa sağkalım (ay) | En uzun sağkalım (ay) | <i>p</i> |
|----|----|------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| KN | 33 | 114,161 | 7,084 | 100,277 | 128,045 | |
| KR | 27 | 43,306 | 7,740 | 28,135 | 58,476 | 0,000 |

Log Rank (Mantel-Cox)



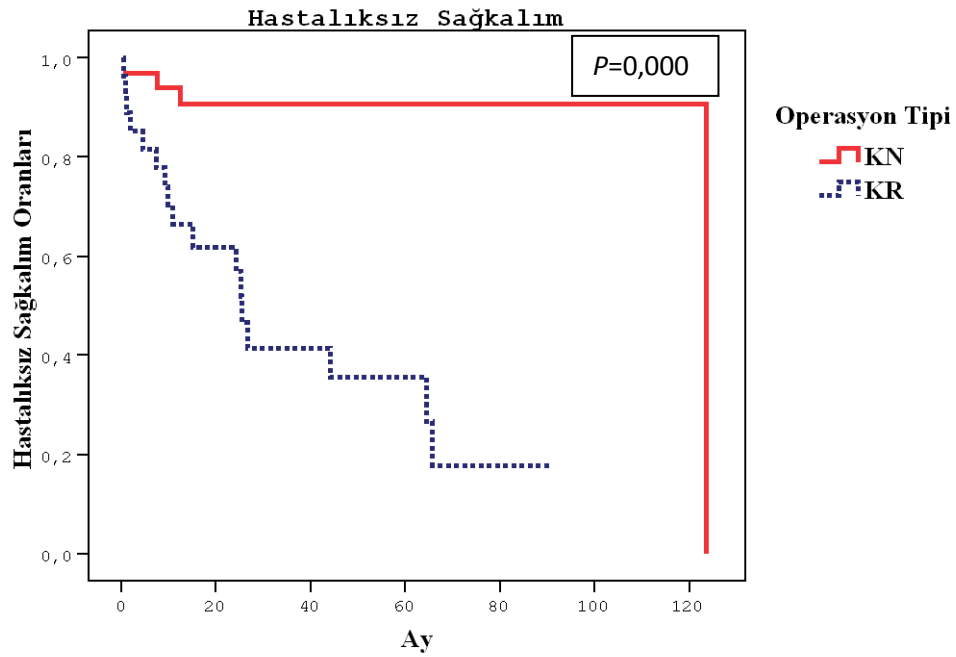
Grafik 10. Milan kriterlerine uyan hasta grubunda genel sağkalım eğrisi.

Milan kriterlerine uyan hastalarda; KN grubunda hastaliksız sağkalım ortalama $112,8 \pm 6,8$ ay, KR grubunda $37,899 \pm 6,9$ ay olarak bulundu. Milan kriterlerine uyan hastalarda hastaliksız sağkalım oranları KN grubunda istatistiksel olarak fazlaydı ($p=0,00$) (Tablo 19, Grafik 11).

Tablo 19. Milan kriterlerine uyan hasta grubunda hastaliksız sağkalım sonuçları

| | | Hastaliksız | Standart | En kısa | En uzun | <i>p</i> |
|----|----|---------------|----------|---------------|---------------|----------|
| | n | sağkalım (ay) | sapma | sağkalım (ay) | sağkalım (ay) | |
| KN | 33 | 112,812 | 6,899 | 99,290 | 126,334 | |
| KR | 27 | 37,899 | 6,950 | 24,277 | 51,520 | 0,000 |

Log Rank (Mantel-Cox)



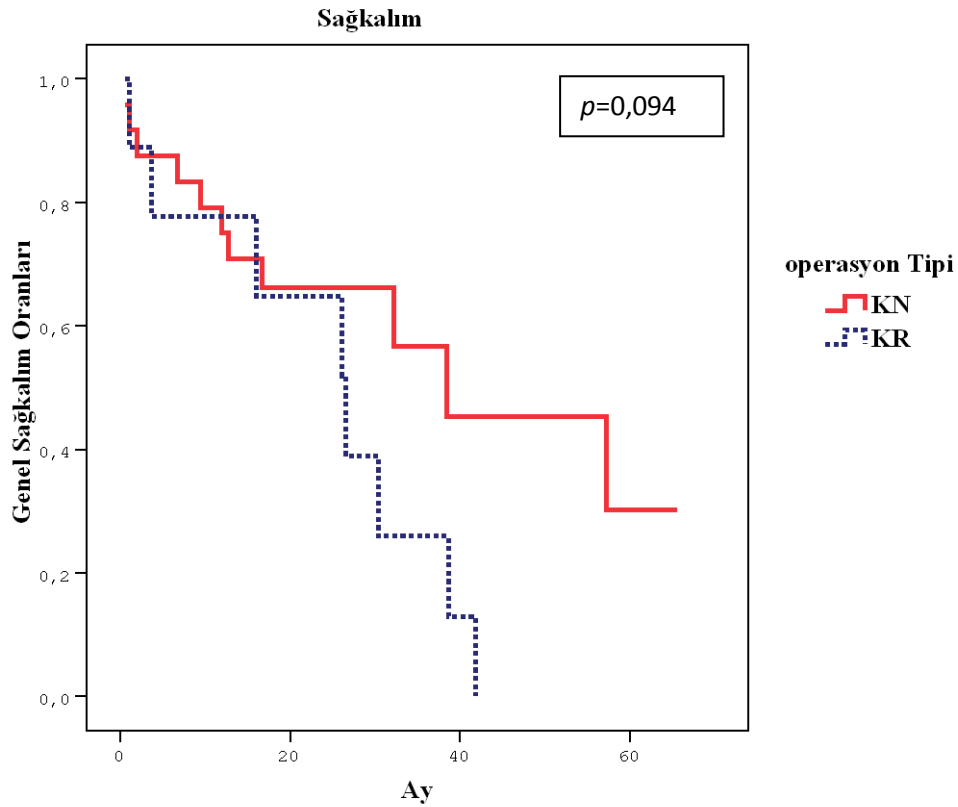
Grafik 11. Milan kriterlerine uyan hasta grubunda hastaliksız sağkalım eğrisi.

Milan kriterlerine uymayan hastalarda genel sağkalım oranları KN grubunda $38,477 \pm 5,755$ ay, KR grubunda ise $23,814 \pm 5,002$ aydı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,094$) (Tablo 20, Grafik 12).

Tablo 20. Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda genel sağkalım sonuçları

| | n | Genel sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım (ay) | En yüksek sağkalım (ay) | p |
|----|----|---------------------|----------------|------------------------|-------------------------|-------|
| KN | 23 | 38,477 | 5,755 | 27,198 | 49,756 | 0,094 |
| KR | 9 | 23,814 | 5,002 | 14,009 | 33,618 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



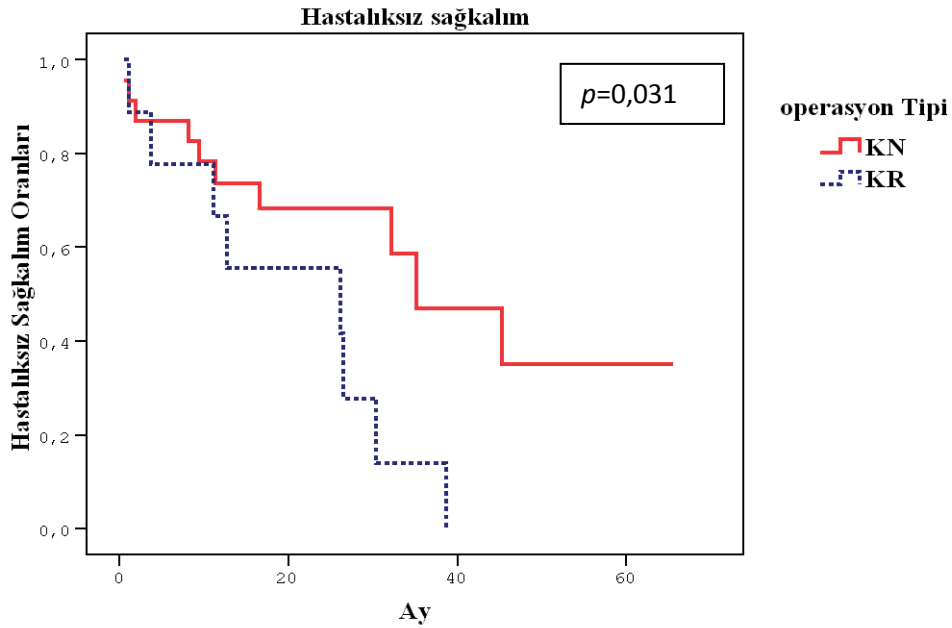
Grafik 12. Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda genel sağkalım eğrisi

Milan kriterlerine uymayan hastalarda hastaliksız sağkalım oranları KN grubunda $37,971 \pm 5,970$ ay, KR grubunda $20,100 \pm 4.529$ ay olarak tespit edildi. Milan kriterlerine uymayan hastalarda hastaliksız sağkalım oranı KN grubunda anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,031$) (Tablo 21, Grafik 13).

Tablo 21.Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda hastaliksız sağkalım sonuçları.

| | n | Hastaliksız sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım (ay) | En yüksek sağkalım (ay) | <i>p</i> |
|----|----|---------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|----------|
| KN | 23 | 37,971 | 5,970 | 26,270 | 49,672 | 0,031 |
| KR | 9 | 20,100 | 4,529 | 11,223 | 28,977 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



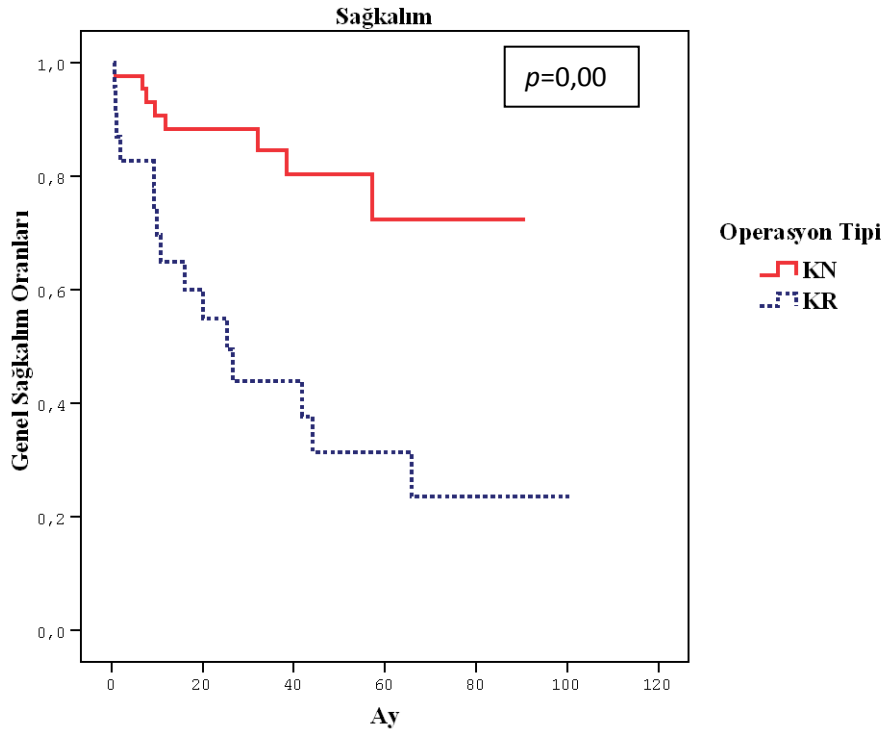
Grafik 13. Milan kriterlerine uymayan hasta grubunda hastaliksız sağkalım eğrisi.

Tümör çapı 5 cm den küçük KN grubunda 43 (% 75,4) hasta, KR grubunda 23 (%63,8) hasta bulunmaktadır ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Tümör çapı beş santimetreden küçük olan hasta grubunda yapılan sağkalım analizinde; KN grubunda ortalama sağkalım $73,8 \pm 5,2$, KR grubunda $40,7 \pm 8,4$ ay şeklindeydi ve operasyon tipine göre karşılaştırıldığında KN grubunun sağkalımı istatistiksel olarak fazlaydı ($p=0,00$) (Tablo 22, Grafik 14).

Tablo 22. HSK çapı beş santimetreden küçük grupta genel sağkalım verileri

| | n | Genel sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım (ay) | En yüksek sağkalım (ay) | p |
|----|----|---------------------|----------------|------------------------|-------------------------|------|
| KN | 42 | 73,816 | 5,299 | 63,430 | 84,201 | 0,00 |
| KR | 23 | 40,791 | 8,484 | 24,161 | 57,420 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



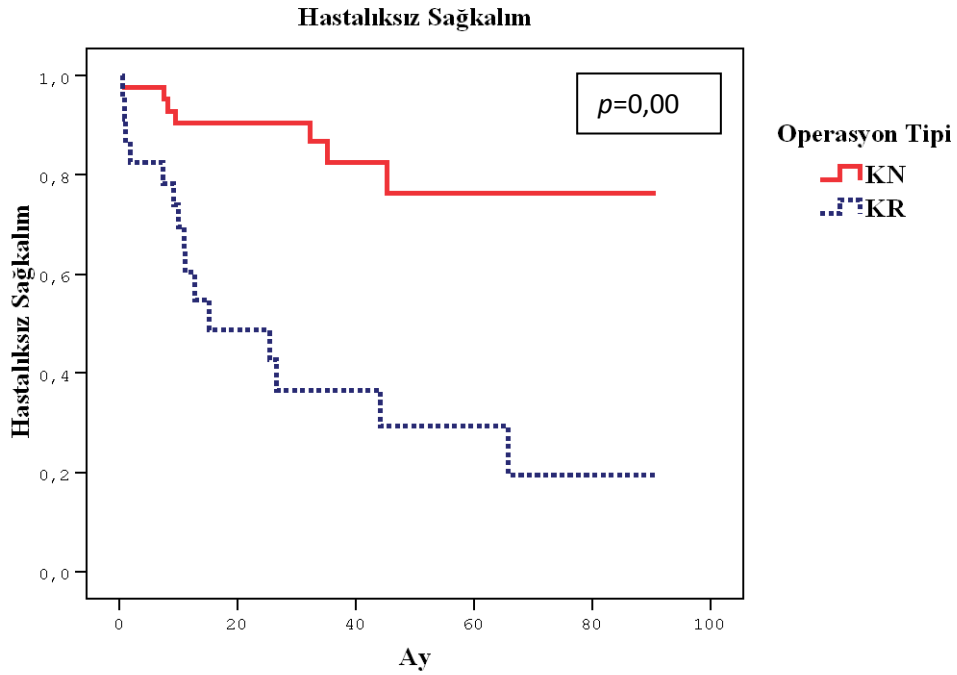
Grafik 13. Tümör çapı beş santimetreden küçük HSK'li grupta genel sağkalım eğrisi.

Tümör çapı beş santimetreden den küçük olan hastalarda yapılan KN de hastaliksız sağkalım $75,2 \pm 5.26$ ay, KR grubunda $59.19 \pm 13,8$ ay olarak bulundu, KN grubunda hastaliksız sağkalım anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,003$) (Tablo 23, Grafik 15).

Tablo 23. HSK çapı beş santimetreden küçük grupta hastaliksız sağkalım verileri.

| | n | Hastaliksız sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım | En yüksek sağkalım | <i>p</i> |
|----|----|---------------------------|----------------|-------------------|--------------------|----------|
| KN | 42 | 75,271 | 5,263 | 64,956 | 85,586 | 0,00 |
| KR | 23 | 34,449 | 7,749 | 19,261 | 49,637 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



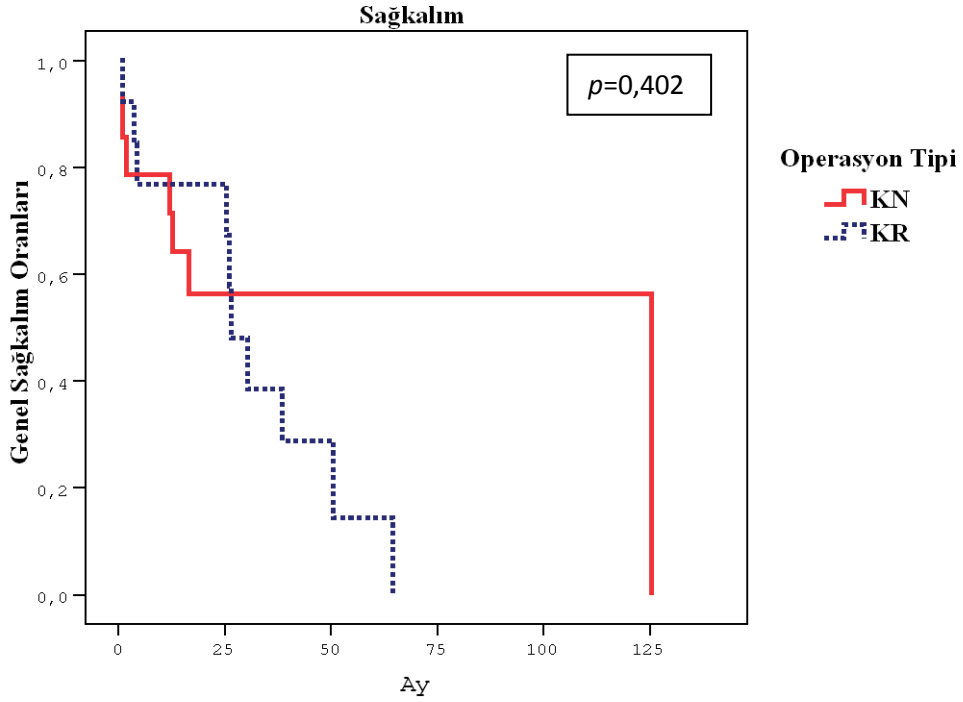
Grafik.15 Tümör çapı beş santimetreden küçük HSK’li grupta hastaliksız sağkalım eğrisi.

Hepatosellüler kanser tümör çapları beş santimetreden büyük olan KN grubunda 14 (% 15), KR grubunda ise 13 (% 14) hasta bulunmaktaydı. Bu hasta grubunun genel sağkalım oranları KN grubunda $73,0 \pm 17,4$, KR grubunda $31,8 \pm 6,2$ ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak farksızdı ($p=0,402$) (Tablo 24, Grafik 16).

Tablo 24. Tümör çapı beş santimetreden büyük HSK'li grupta genel sağkalım verileri.

| | n | Genel sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım (ay) | En yüksek sağkalım (ay) | <i>p</i> |
|----|----|---------------------|----------------|------------------------|-------------------------|----------|
| KN | 14 | 73,004 | 17,416 | 38,869 | 107,139 | 0,402 |
| KR | 13 | 31,487 | 6,278 | 19,181 | 43,792 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



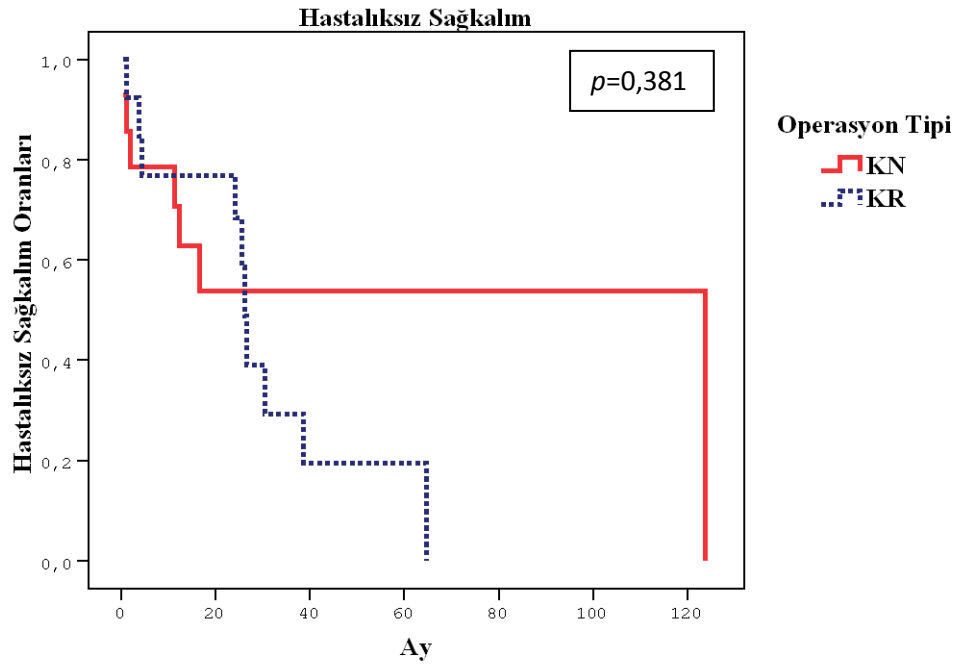
Grafik 16. Tümör çapı beş santimetreden büyük HSK'li grupta genel sağkalım eğrisi

Tümör çapları beş santimetreden büyük hastalarımızda hastaliksız sağkalım değerleri KN grubunda $70,2 \pm 17,5$, KR grubunda $29,794 \pm 6,3$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,381$). (Tablo.25, Grafik.17)

Tablo 25. HSK çapı beş santimetreden büyük grupta hastaliksız sağkalım verileri.

| | n | Hastaliksız sağkalım (ay) | Standart sapma | En düşük sağkalım (ay) | En yüksek sağkalım (ay) | p |
|----|----|---------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|-------|
| KN | 14 | 70,257 | 17,547 | 35,865 | 23,258 | 0,381 |
| KR | 13 | 29,794 | 6,321 | 17,405 | 29,889 | |

Log Rank (Mantel-Cox)



Grafik 17. Tümör çapı beş santimetreden büyük HSK'li grupta hastaliksız sağkalım eğrisi.

Çalışmamızdaki hastaların bir, üç ve beş yıllık sağkalımları; KN grubunun bir yıllık sağkalımı %82,3, üç yıllık sağkalımı %77,3 ve beş yıllık sağkalımı %67,2 idi. Karaciğer rezeksiyon grubunda ise; bir yıllık sağkalım %69,3, üç yıllık sağkalım %41,7 ve beş yıllık sağkalım %26 oranındaydı. (Tablo 26)

Tablo 26. Operasyon tipine göre sağkalım verileri.

| n | 1 yıl sağkalım (%) | 3 yıl sağkalım (%) | 5 yıl sağkalım (%) | 1 yıl Hastalısız sağkalım (%) | 3 yıl Hastalısız sağkalım (%) | 5 yıl Hastalısız sağkalım (%) |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| KN 57 | 82.3 | 77.3 | 67.2 | 83.7 | 75.3 | 70.6 |
| KR 36 | 69.3 | 41.7 | 26 | 63.3 | 33.3 | 25.0 |

Tablo 27. Çalışmamızdaki hastalarda bazı kriterler altında sağkalım verileri

| | n | Ortalama sağkalım (ay) | Standart sapma | minimum sağkalım (ay) | maksimum sağkalım (ay) | p değeri | |
|----------------------------------|----|------------------------|----------------|-----------------------|------------------------|----------|-------|
| Ortalama Sağkalım | KN | 57 | 92,934 | 8,284 | 75,385 | 107,860 | 0,00 |
| | KR | 36 | 37,708 | 6,049 | 25,851 | 49,565 | |
| Hastalısız sağkalım | KN | 57 | 91,622 | 7,803 | 77,641 | 108,228 | 0,021 |
| | KR | 36 | 32,617 | 5,426 | 21,982 | 43,253 | |
| Milan içinde sağkalım | KN | 33 | 114,161 | 7,084 | 100,277 | 128,045 | 0,000 |
| | KR | 27 | 43,306 | 7,740 | 28,135 | 58,476 | |
| Milan içinde hastalısız sağkalım | KN | 7 | 112,812 | 6,899 | 99,290 | 126,334 | 0,000 |
| | KR | 9 | 37,899 | 6,950 | 24,277 | 51,520 | |
| Milan dışı sağkalım | KN | 23 | 38,477 | 5,755 | 27,198 | 49,756 | 0,09 |
| | KR | 9 | 23,814 | 5,002 | 14,009 | 33,618 | |
| Milan dışı hastalısız sağkalım | KN | 23 | 37,971 | 5,970 | 26,270 | 49,672 | 0,031 |
| | KR | 9) | 20,100 | 4,529 | 11,223 | 28,977 | |
| CTP A sağkalım | KN | 12 | 53,6 | 4,6 | 44,5 | 62,7 | 0,02 |
| | KR | 26 | 45,1 | 8,4 | 28,5 | 61,6 | |

Hepatosellüler kanser nedeniyle KR ve KN uygulanan hastalarımızı; yaş, cinsiyet, Milan kriterlerine göre durumu, tümör boyutu, tümör gradesi, tümör sayısı, BUN düzeyi, bilirubin düzey verilerini, genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım verileriyle tek değişkenli analiz uygulandı (Tablo 28 ve Tablo 29).

Tablo 28. Karaciğer rezeksiyonu grubunda tek değişkenli analiz

| | n | Ortalama | | | Hastaliksız | | |
|-------------------------|----|------------------|--------|----------|------------------|--------|----------|
| | | sağkalım (ay) | ± | <i>p</i> | sağkalım (ay) | ± | <i>p</i> |
| Cinsiyet | | | | | | | |
| Kadın | 12 | 25,38 | 28,660 | 0,568 | 14,45 | 14,474 | 0,067 |
| Erkek | 24 | 30,89 | 25,543 | | 29,46 | 25,410 | |
| Hasta yaşı | | | | | | | |
| yaş<55 | 9 | 23,80 | 12,563 | 0,329 | 18,91 | 11,493 | 0,417 |
| yaş>55 | 27 | 30,80 | 29,542 | | 26,30 | 25,967 | |
| Milan kriterleri | | | | | | | |
| Milan evet | 27 | 31,38 | 29,130 | 0,218 | 26,50 | 25,728 | 0,369 |
| Milan hayır | 9 | 22,09 | 14,317 | | 18,32 | 12,719 | |
| Tm çapı | | | | | | | |
| Tm <5 cm | 23 | 29,86 | 30,005 | 0,811 | 23,81 | 26,163 | 0,827 |
| Tm >5cm | 13 | 27,63 | 19,229 | | 25,61 | 17,960 | |
| Tm âdeti | | | | | | | |
| Tek tm | 25 | 28,46 | 22,434 | 0,842 | 25,70 | 22,200 | 0,636 |
| Birden çok | 11 | 30,40 | 34,894 | | 21,63 | 26,462 | |
| Tm grade | | | | | | | |
| Düşük grade | 19 | 22,63 | 25,339 | 0,123 | 22,27 | 25,452 | 0,559 |
| Orta-yüksek | 17 | 36,24 | 26,298 | | 26,90 | 21,070 | |
| BUN düzeyi | | | | | | | |
| BUN <18 | 16 | 30,60 | 29,272 | 0,758 | 20,88 | 21,553 | 0,418 |
| BUN >18 | 20 | 27,82 | 24,455 | | 27,31 | 24,731 | |
| T.bilirubin | | | | | | | |
| T bil.<1 | 21 | 27,20 | 24,965 | 0,624 | 20,66 | 18,503 | 0,253 |
| T bil.>1 | 15 | 31,65 | 28,841 | | 29,76 | 28,516 | |

Tablo 29. Karaciğer nakil hastalarında tek değişkenli analiz

| | Ortalama | | | <i>p</i> | Hastaliksız | | |
|--------------------|----------|--------------|--------|----------|--------------|--------|----------|
| | n | sağkalım(ay) | ± | | sağkalım(ay) | ± | <i>p</i> |
| Cinsiyet | | | | | | | |
| Kadın | 6 | 33,18 | 17,100 | 0,890 | 32,23 | 18,935 | 0,852 |
| Erkek | 51 | 34,69 | 25,844 | | 34,25 | 25,544 | |
| Hasta yaşı | | | | | | | |
| yaş<55 | 32 | 32,18 | 20,510 | 0,426 | 31,48 | 21,126 | 0,383 |
| yaş>55 | 25 | 37,54 | 29,879 | | 37,31 | 28,958 | |
| Milan | | | | | | | |
| kriterleri | | | | | | | |
| Milan evet | 33 | 41,25 | 26,870 | 0,016 | 41,57 | 26,207 | 0,006 |
| Milan hayır | 24 | 25,29 | 18,909 | | 23,67 | 18,660 | |
| Tm âdeti | | | | | | | |
| Tek tm | 26 | 41,31 | 29,055 | 0,06 | 41,71 | 28,269 | 0,031 |
| Birden çok tm | 31 | 28,85 | 19,638 | | 27,60 | 19,701 | |
| Tm grade | | | | | | | |
| Düşük grade | 23 | 34,46 | 21,340 | 0,985 | 33,33 | 21,172 | 0,862 |
| Orta-yüksek | 34 | 34,58 | 27,441 | | 34,51 | 27,280 | |
| Tm çapı | | | | | | | |
| Tm <5 cm | 43 | 36,86 | 21,753 | 0,220 | 36,29 | 21,874 | 0,232 |
| Tm >5cm | 14 | 27,38 | 32,870 | | 27,11 | 32,168 | |
| T.bilirubin | | | | | | | |
| T bil.<1 | 9 | 30,74 | 21,742 | 0,623 | 31,85 | 20,183 | 0,906 |
| T bil.>1 | 48 | 35,24 | 25,654 | | 34,45 | 25,735 | |
| BUN düzeyi | | | | | | | |
| BUN <18 | 46 | 34,46 | 24,721 | 0,965 | 33,84 | 24,523 | 0,776 |
| BUN >18 | 11 | 34,84 | 27,142 | | 34,84 | 27,142 | |

Karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda tek değişkenli analiz sonuçlarında istatistiksel olarak prognoza etkileyecek faktör saptanmadı.

Karaciğer nakli uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde; Milan kriterlerine uymak hem genel sağkalım ($p=0,01$), hem hastaliksız sağkalımda ($p=0,03$), aynı şekilde tümör sayısının tek olması da hem genel sağkalımda ($p=0,06$), hem de hastaliksız sağkalımda ($p=0,03$) anlamlı olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla HSK nedeniyle uygulanan KN'de Milan kriterlerini sağlamak ve tek tümör olması; olumlu prognostik faktör olarak bulundu.

TARTIŞMA

Hepatosellüler kanserin tedavisi için birçok yöntem geliştirilmesine rağmen küratif tedavi yöntemleri KN ve KR'dur. Karşıt görüşler olmasına rağmen güncel olarak uygulanan yöntem; karaciğer işlevleri korunmuş HSK hastalarında KR, bozulmuş karaciğer işlevleri olan HSK olgularında ise KN'dir. Biz çalışmamızda 57 KN ve 36 KR uygulanan sirotik HSK'li hastayı değerlendirdik ve literatürde ki diğer çalışmalarla sonuçlarımızı karşılaştırdık. Bu çalışmada özellikle CTP A ve B sirozlu HSK'li hastalarda KN'nin etkinliği vurgulanmaya çalışılmıştır. Bilindiği üzere CTP C sirozlu HSK'li hastalar sadece transplantasyon için uygundur. Bu grup hastalarda KR'nun tedavide karaciğer işlevleri açısından tedavide herhangi bir rolü yoktur. Çalışmamız da özellikle CTP A ve B olan hastalar değerlendirildi. Birçok çalışma sadece CTP A sirozlu hastalarda KR ve KN tedavilerinin sonuçlarını karşılaştırmaktadır (30, 31, 32, 33). Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bunun dışında tutulabilir. Çünkü bizim çalışmamıza benzer biçimde CTP A ve B hastalarını içermektedir (34). Kadaverik veya canlı vericiden karaciğer grefti bulmadaki kısıtlılıklar, karaciğer vericilerindeki mortalite ve morbidite nedeniyle; aslında birçok çalışma KN'ni destekler nitelikteki sonuçlar verirken, KR yapılmaktadır. Ancak CTP A sirozlu hastalarda geniş çaplı karaciğer rezeksiyonuna izin veren karaciğer işlevleri nedeniyle, yukarıda belirtilen ve KN'ni kısıtlayan organ yetersizliği ve vericiyle olan riskler göz önünde tutulduğunda KR'ları daha fazla yapılmaktadır. Hepatosellüler kanser etiyolojisinde yer alan birçok hastalıkta ise ancak karaciğerin tam rezeksiyonu hem altta yatan hastalığı hem de HSK'i tedavi etmektedir.

Bütün popülasyonlarda artan yaşla birlikte HSK insidansı progresif olarak artmaktadır, ancak çok ileri yaşlarda bu artış plato çizmektedir. Çalışmamızdaki HSK'li hastaların yaş ortalaması 55,7 ($\pm 7,3$) yıl olarak bulundu. Türkiye'den daha önce bildirilen çalışmalarda da HSK ortalama tanı yaşı sırasıyla; 57, 61 ve 62 yıl olarak bulunmuştur ve bizim çalışmamızla benzerdir (35, 36, 37). Farklı ülkelerden de benzer sonuçlar bildirilmiştir (38, 39). Hastalarımızın HSK tanı yaş ortalaması Avrupa ülkelerine yakın değerlere sahip görünmektedir (40). Karaciğer nakli ve KR

grupları arasında yaş dağılım açısından değerlendirdiğimizde; KN, KR'na göre daha genç yaşta hastalara uygulandığı görülmüştür ($p=0,02$).

Hepatosellüler kanser erkeklerde kadınlardan 2-8 kat daha sık görülmekte olup, erkek/kadın oranı 2/1–8/1 arasında değişmektedir (41). Bilinen kronik karaciğer hastalığı olanlarda erkek cinsiyet HSK gelişmesi için risk faktörüdür (41). Bu durum, HSK' deki androjen reseptörlerine veya viral hepatit, demir yükü ve/veya alkolik sirozun erkeklerde daha yaygın olmasına bağlı olabilir (42, 43). Ülkemizden daha önce bildirilen yazılarda HSK'in erkeklerde kadınlara oranı sırasıyla 3.7/1, 4/1 ve 3.3/1 olarak bildirilmiştir (35, 36, 37). Bizim hastalarımızın da erkeklerde 4 kat fazladır ve literatürle benzerdir.

HBV'nin endemik olduğu ülkelerde HSK insidansı yüksek olup, tüm dünyada HSK'li hastaların %53'ünün etiyolojisinden HBV sorumludur (35, 44). Türkiye HBV açısından endemik bir ülkedir ve bu endemi HSK riskini artıran en önemli faktördür (36, 45, 46). Daha önce ülkemizden bildirilen çok merkezli bir çalışmanın verilerine göre Doğu ve Güneydoğu Bölgelerinde viral hepatitler HSK etiyolojisinde daha baskın rol oynarken bu oran batı bölgelerine gittikçe azalmakta ve alkolün rolü ise artmaktadır (36). Bizim çalışmamızda hastaların %74,2'ünde HBV, %10,8'inde HCV ve %9,7'inde alkol alımı HSK etiyolojisinden sorumlu iken %5,4 olguda kronik karaciğer hastalığının etiyolojisi bulunamamıştır. Daha önce Türkiye'den bildirilen çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık neden HBV olarak tespit edilmiştir. HSK'li hastalarda HBV sıklığı %44,4-65,7 ve HCV sıklığı ise %21,3- 28,6 arasında bildirilmiştir (35, 36, 37). Aynı çalışmalarda fazla alkol alımı HSK'li hastaların %2,9–%15,9'da etiyolojik faktör iken herhangi bir neden tespit edilemeyen hasta oranı %14,5- %19,5 olarak bildirilmiştir (35, 36, 37). Ülkemizin aksine Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da HCV; HSK gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak rapor edilmiştir (47, 48).

Hepatosellüler kanser tanısında yaygın olarak kullanılan marker AFP'dir. Ancak, HSK tanısında AFP değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişkendir, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranı yüksektir (49). Alfa fetoprotein

değerinin ≥ 400 ng/ml olması HSK için tanısal kabul edilmektedir (38). Bizim vakalarımızın %9,7 (9 hasta)'sinde serum AFP düzeyi ≥ 400 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu oran ülkemizden 2008'de bildirilen çalışma ile karşılaştırıldığında ise düşüktür (46). Türkiye dışından bir çalışmada bu oran %18 olarak belirtilmiştir (38). Alfa fetoprotein düzeyi ile ilgili bu oranlar HSK tanısında duyarlılığının yetersiz olduğunu desteklemektedir. Fakat düşük titredeki AFP düzeyinin bağımsız olumlu prognostik faktörlerden birisi olduğu bildirilmiştir (46). Ayrıca rezeksiyon yapılmış bir HSK hastasında AFP düzeyindeki artış nüksün bir bulgusudur ve kötü prognozu gösterir (50, 51).

Çalışmamızdaki hastalarda total bilirubin BUN, APTT, PT, INR değerleri KN grubunda yüksek, albümin, kreatinin değerleri ise düşüktü. Bu değerler sonucu KN grubunda CTP skorunun yüksek oluşu ($p=0,01$) ve MELD skorlarının yüksek olmasını ($p=0,01$) dolayısıyla daha ileri sirozlu olmasından kaynaklanmaktadır.

Child-Turcotte-Pugh A hastalarda; CTP B ve CTP C'ye göre daha uzun yaşam beklentisi vardır. Child A HSK vakalarında cerrahi ve diğer tedavilerle (kemoembolizasyon, perkütan alkol enjeksiyonu gibi) alınan sonuçlar daha iyidir (52). Bu nedenle CTP evrelemesinin beklenen yaşam süresi açısından önemi büyüktür. Bizim sirozlu vakalarımızın %40,8'ü CTP A olup ülkemize ait önceki verilerin (%29,8-%36,7) üzerindedir (53, 54, 55). Çalışmamızdaki CTP A hastalarının %68,4'üne KR uygulanmış, bu değer KN yapılanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,01$). Child-Turcotte-Pugh A hastalarına KR iyi cerrahi teknik ve güvenli merkezlerde $< 2-5$ operatif mortalite ile başarılı olarak uygulanmaktadır (56, 57). Merkezimizde %5 erken dönem mortalite oranıyla güvenli bir şekilde KR uygulanmaktadır.

Çalışmamızda hastalarımızın %45,1 CTP B sirozlu ve bu hastaların %76,1'ine KN uygulanmıştı. Child-Turcotte-Pugh C olan 13 (13,7%) hastaya ise sadece KN uygulanmıştır. Child-Turcotte-Pugh B ve C hastalarına merkezimizde KN anlamlı olarak fazla yapılmıştır bu da ileri siroz hastalarında KN verilerini olumsuz yönde etkilemektedir.

Erken postoperatif dönemde komplikasyon oranları KN'de 11 (%19,3), KR yapılanlarda 6 (%16,7) oranları vardı birbirlerine oranla benzerdi ($p=0,749$). Michel ve arkadaşları KN ve KR de %39 ve %38 olarak benzer postoperatif komplikasyon oranları saptamışlardır (58). Poon ve arkadaşları benzer mortalite ve morbidite oranları saptamış, KN grubunda anlamlı şekilde daha uzun hastane yatış süresi saptamışlardır (9 a karşı 18 gün) (59). Bizim çalışma daha önceki 2 çalışmaya benzer şekilde KN ile KR'nda yakın komplikasyon oranları ($p=0,749$) ve KN grubunda anlamlı olarak hastanede kalış süresi uzundu (30,9 güne 17,3 gün) ($p=0,00$). Çalışmamızdaki KN grubunun KR grubuyla benzer komplikasyon oranına sahip olması nedeniyle, KN grubunun hastanede daha uzun sürede kalmasını daha komplike bir cerrahi uygulanmış olmasına ve immunsupresyon tedavisinin düzenlenmesi sırasında geçen süre sonucu olduğu düşünülmüştü.

Çalışmamızda Milan kriterlerine uyan toplam 60 (%64,5) hasta ve Milan kriterlerine uymayan 33 (%35,5) hasta bulunmaktaydı. Milan kriterlerine uyan grup değerlendirildiğinde; KN yapılanlarda daha uzun genel sağkalım ($p=0,016$) ve daha uzun hastaliksız sağkalım ($p=0,006$) sağlanmıştır. Milan kriterlerine uyan grupta üç ve beş yıllık sağkalım oranları KN de %90,3 ve %90, KR grubunda % 47,9 ve % 36,5 idi. Literatürde benzer şekilde Baccarani ve ark (60) Milan kriterleri referans alındığında KN grubunda KR grubuna göre daha yüksek genel ve hastaliksız sağkalım oranları saptamışlardır. Bu çalışmalarda: 5 yıllık genel sağkalım oranları %72 ye karşı % 27 ve muhtemel 5 yıl hastaliksız sağkalım oranları da %98 e karşı % 37 olarak bildirilmişti. Çalışmamızda Milan kriterleri aşıldığında, ortalama sağkalım KN ve KR grubunda 38.4ve 23,8 ay, hastaliksız sağkalım ise 37,9 ve 21,6 ay olarak bulundu ve bu genel ve hastaliksız sağkalım oranları her iki grupta benzerdir. Literatürde benzer sonuçlar olmakla birlikte Facciuto ve arkadaşları KN grubunda KR grubuna kıyasla daha yüksek genel sağkalım oranı bulmuşlardır ki, 5 yıllık genel sağkalım oranı %60 a karşı %35'dir (61).

Child-Turcotte-Pugh A hastalarına uygulanan KN grubunda sağkalım KR grubuna göre anlamlı olarak daha iyiydi ($p=0,02$). Buda göstermektedir ki erken evre sirozlarda ve Milan kriterleri içinde olan hastalarda dahi KN uzun sağkalım

oranlarıyla KR'na göre daha iyi bir tedavi yöntemidir. Ancak karaciğer greft sıkıntısı, yüksek maliyet oranları, teknik zorluk, immunsupresyon gibi birçok olumsuz faktör KN'nin daha az uygulanmasına neden olmaktadır.

Child Turcotte Pugh B hastalarda genel sağkalım KN grubunda 96,7 ay, KR grubunda 26,5 ay, hastalısız sağkalım oranları ise KN grubunda 95.1ay ve KR grubuna 26,3 ay olarak bulundu. Bu sonuçlarla CTP B hastalarda genel sağkalım ($p=0.007$) ve hastalısız sağkalım ($p=0,00$) oranları KN grubunda anlamlı olarak daha iyiydi.

Çalışmamızdaki hastalarda nüks gelişme oranlarını değerlendirdiğimizde KN yapılan hastaların %15,7'sinde ve KR yapılan hastaların %19,4'ünde HSK nüksü gelişmiştir ve gruplar arasında fark yoktu ($p=0,649$). Literatürde birçok çalışmada KR yapılanlarda KN'ne kıyasla HSK nüksünün daha çok olduğu gösterilmiştir (60, 62, 63). Bu durum kalan sirotik parankimin HSK nüksü için öncül bir bölge olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Hepatosellüler kanser nüksü için diğer önemli bir kriter tümör sayısıdır. Birden fazla tümör odağı olanlarda tümör nüksü, doğaldır ki fazla görülmektedir. Çalışmamızdaki hastalarda birden fazla odağı olan hastaların % 78'ine KN uygulanmış olması ($p=0,0214$), KN grubunda HSK nüksünün literatürden farklı olarak KR grubuyla benzer olmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Hastalarımızda beş yıllık sağkalım oranları KN grubunda % 67,2, hastalısız sağkalım ise %60,6 olarak bulundu ve KR yapılanlara kıyasla anlamlı olarak fazlaydı ($=0,00$). Figueras ve arkadaşları (2001) %63, Zavaglia (2005) %72, Lee (2010) %68, Jonas (2001) %59 gibi birçok çalışma merkezimize yakın 5 yıllık KN sağkalım sonuçları açıklamışlardır (69). Çalışmamızda KR yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım % 26 ve hastalısız sağkalım %23 oranındaydı. Literatürde Pawlik ve arkadaşlarının yaptığı seride benzer sonuçlar sağlanmış (64), bazı yayınlarda ise sağkalım oranlarının daha iyi olduğu seriler bulunmaktadır (69).

Literatürdeki birçok çalışmada HSK de uygulanan KN ve KR'nda tümör sayısı ve tümör boyutunu prognostik faktör olarak saptamıştır (65). Çalışmamızda da KN grubunda; Milan kriterlerine uymak ve tek tümör olması olumlu prognostik faktör olarak tespit edildi.

Bu çalışma, HSK tedavisinde KN'nin KR'na göre benzer komplikasyon oranlarıyla anlamlı şekilde KR'dan daha iyi bir sağkalıma ($p=0,00$) ve daha iyi hastaliksız sağkalıma ($p=0,021$) sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde bu çalışmamızı destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır (60, 62). Çalışmamız sonuçlarından farklı olarak Otto ve ark, sağkalım oranları ve hastaliksız sağkalım sonuçlarında anlamlı bir fark saptamamışlardır (66). Bazı çalışmalarda ise genel sağkalım oranları benzerken, hastaliksız sağkalım oranlarını KN grubunun lehine bulmuşlardır (67, 68).

Özetle, hepatosellüler kanser cerrahi tedavisinde KN grubu daha iyi sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranına sahiptir. Karaciğer naklinden sonra hastanede kalma süresi, KR uygulandıktan sonraki süreden uzundur ancak KN ile KR arasında komplikasyon ve mortalite oranları farklı değildir. Milan kriterlerine uyan ya da erken evre sirozlu (CTP A) HSK hastalarında dahi; KN, KR'dan daha iyi sonuçlarıyla üstündür. Bu sonuçlar ışığında KN, sirotik doku zemininde gelişmiş olan tüm HSK olgularında sağladığı sağkalım avantajı ile öncelikli tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533–543.
2. Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. *Science* 2000; 287:1253–1258.
3. Yu MW, Yang YC, Yang SY, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1644–1651.
4. Parkin DM. Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[No.155]. 2002. Lyon:IARCPress.
5. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan:projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62(Suppl 1):817.
6. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001; 34:748–755.
7. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 809–816.
8. Donato F, Tagger A, Gelatti U. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323–331.
9. 64. Qian GS, Ross RK, Yu MC. A follow-up 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.
10. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular

carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36:1349–1354.2572 El-Serag and Rudolph *Gastroenterology* Vol. 132, No. 7

11. 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; 348:1625–1638.
12. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):72–78.
13. 109. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer* 2002; 87:956–959.
14. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. *J Hepatol.* 2001; 35:421-430.
15. 130. Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19(1):91-99.
16. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139:46-50.
17. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P. Usefulness of alpha fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *AnticancerRes.* 2003; 23:1747-1753.
18. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001; 5:123-144.
19. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005; 42:1208-1236.
20. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis.* 2005; 25:133-142.
21. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17:485-489.
22. Llovet J, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19(3):329-338. 148.

23. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E. Risk factors contributing to early and late intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003; 38:200-207
24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334:693-699.
25. Regalia E, Coppa J, Pulvirenti A. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience. *Transplant Proc.* 2001; 33:1442-1444.
26. 162. Hasegawa S, Yamasaki N, Hiwaki T. Factors that predict intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in 81 patients initially treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer.* 1999; 86:1682-1690.
27. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 2003; 228: 235-240.
28. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003; 37:429 442.
29. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol.* 2004; 5:409-418.
30. Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, et al.: Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: Hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:513–520.
31. Margarit C, Escartin A, Castells L, et al.: Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte- Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1242–1251.
32. 23. Moon DB, Lee SG, Hwang S: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Single nodule with Child-Pugh class A sized less than 3 cm. *Dig Dis* 2007;25:320–328.

33. Takahashi S, Kudo M, Chung H, et al.: Outcomes of nontransplant potentially curative therapy for early-stage hepatocellular carcinoma in Child-Pugh stage A cirrhosis is comparable with liver transplantation. *Dig Dis* 2007;25:303–309.
34. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, et al.: An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: Defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007;14: 2608–2614.
35. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003;22:5093-107.
36. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-8.
37. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:85-90.
38. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998;29:944-52.
39. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan. *Hepatology* 1995;22:1027-33.
40. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, et al. EURO CARE Working Group. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1661-70.
41. Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2008;29:1299-305.
42. Ogunbiyi JO. Hepatocellular carcinoma in the developing world. *Semin Oncol* 2001;28:179-87.
43. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:87-107.
44. Cougot D, Neuveut C, Buendia MA. HBV induced carcinogenesis. *J Clin Virol* 2005;34(Suppl 1):75-8.

45. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi. Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). Viral Hepatit 2007;9-50.
46. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:683-8.
47. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:13-20.
48. Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, Quagliuolo M. Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy. *Dig Liver Dis* 2007;39:1011-7.
49. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-8.
50. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-44.
51. Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:87-92.
52. Gish RG. Hepatocellular carcinoma: overcoming challenges in disease management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:252-61.
53. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003;22:5093-107.
54. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-8.
55. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:85-90.
56. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK et al (2004) Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive p

57. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K et al (2003) One thousand Wfty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 138:1198–1206).
58. Michel J, Suc B, Montpeyroux F, et al.: Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26: 1274–1280.
59. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al.: 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;245:51–58.
60. Baccarani U, Isola M, Adani GL, et al.: Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2008;21:247–254.
61. Facciuto ME, Koneru B, Rocca JP, et al.: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1383–1391.
62. Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, et al.: Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: Hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:513–520.
63. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al.: 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;245:51–58.
64. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai I et al (2005) Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 11:1086–1092

65. Shimoda M, Ghobrial RM, Carmody IC, Anselmo DM, Farmer DG, Yersiz H et al (2004) Predictors of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C. *Liver Transplant* 10:1478–1486
66. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, et al.: Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis. *Ann Surg* 1998;227:424–432.
67. Margarit C, Escartin A, Castells L, et al.: Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte- Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1242–1251.
68. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, et al.: An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: Defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2608–2614.
69. William R. Jarnagin, MD. Management of Small Hepatocellular Carcinoma: A Review of Transplantation, Resection, and Ablation. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1226–1233 DOI 10.1245/s10434-010-0978-3