

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN BCLC (BARCELONA CLINIC LIVER CANCER)
SINIFLAMASINA GÖRE TEDAVİLERİNİN DÜZENLENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Kadir TOMAS

TRABZON-2019

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN BCLC (BARCELONA CLINIC LIVER CANCER)
SINIFLAMASINA GÖRE TEDAVİLERİNİN DÜZENLENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Kadir TOMAS

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar TOPALOĞLU

TRABZON-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hekimlik sanatının bilgi ve inceliklerini sabır ve hoşgörü ile bana öğreten, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen başta sayın tez hocam Prof. Dr. Serdar TOPALOĞLU'na, değerli hocalarım Prof. Dr. Mithat Kerim ARSLAN, Prof. Dr. Etem ALHAN, Prof. Dr. Mustafa Öncü, Prof. Dr. Mustafa YANDI, Prof. Dr. Adnan ÇALIK, Prof. Dr. Nazım AĞAOĞLU, Prof. Dr. Akif CİNEL, Prof. Dr. Serdar TÜRKYILMAZ, Doç. Dr. Ali GÜNER, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Arif USTA, Dr. Öğr. Üyesi Arif Burak ÇEKİÇ, Dr. Öğr. Üyesi Aydın AKTAŐ'a, tezimi hazırlamamdaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Mehmet ARSLAN, Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR, Prof. Dr. Halil ÖZTÜRK, Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü OĞUZ'a, istatistiksel analizdeki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erdem KARABULUT'a teşekkür ederim.

Cerrahi eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve güzelliklerini beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma;

Hayatımın her alanında destek ve yardımlarından dolayı sevgili eşime, biricik kızımafedakar aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kadir TOMAS

ÖZET

Amaç:Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sınıflandırmasının hepatoselüler karsinom hastalarının tedavilerinin planlanmasında kullanımı ve sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem:2007 ile 2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde hepatoselüler karsinom (HSK) tanısı ile takip edilen 102 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve BCLC kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular:Erkek/kadın oranı 4.36 (83/19), yaş ortalaması 61.3 (18-88), ortalama VKİ (Vücut kitle indeksi) 26.19 Kg/m² (17-39 Kg/m²) idi.23 hasta HCV, 51 hasta HBV, 5 hasta ise HBV ve HCV pozitif. Ortalama tümör boyutu 5,8 cm (0.8-20 cm) saptandı. 67 hastada tümör tek iken ,35 hastada multisentrik.Çok erken evrede (evre 0) 4 hasta,erken evrede (evre A) 20 hasta, ara evrede (evre B) 35 hasta, ileri evrede (evre C) 38 hasta, son evrede (evre D) 5 hasta vardı.

Evre0 ve evre A'daki 24 hastanın 3'üne karaciğer nakli, 15'ine rezeksiyon, 6'sına TAKE (Transarteriyel Kemoembolizasyon) yapıldı. 3 hasta takiplerinde Sorafenib aldı. Evre B'deki 35 hastanın 29'una rezeksiyon, 6'sına TAKE yapıldı. 5 hasta takiplerinde Sorafenib aldı. Evre C'deki 38 hastanın 10'una rezeksiyon, 23'üne TAKE, 5'ine RFA (Radyofrekans Ablasyon) yapıldı. 17 hasta takiplerinde Sorafenib aldı. Evre D'deki 5 hastanın 2'sine TAKE yapıldı, 3'ü inoperable olarak değerlendirildi ve palyatif tedavi aldı.

Sonuç:BCLC Sınıflamasında B ve C evresinde karaciğer rezeksiyonu önerilmemesine rağmen, BCLC sınıflandırmasını kullanan grupların son yıllarda değişen yaklaşımlarına benzer şekilde, çalışmamızda B evresinde olan hastaların %82.8'sine ve C evresinde olan hastaların % 26,3'üne rezeksiyon yapıldı

Özellikle B evresindeki hastalarda karaciğer rezeksiyonu hastalıksız sağ kalımı ve yaşam süresini olumlu etkilemiştir

Bu gruptaki hastalarda karaciğer rezeksiyonu öncelikli tedavi seçeneği olmalıdır.

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to investigate the application of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) in the planning of treatment of hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods: Between 2007 and 2016, 102 patients treated with the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine were retrospectively evaluated and classified according to BCLC criteria.

Results: Male to female ratio was 4.36 (83/19), the average of age was 61,3 (18-88), the average of BMI (body mass index) was 26,19 kg/m² (17-39 kg/m²). Twenty-three patients were HCV, 51 patients were HBV, and 5 patients were HBV and HCV positive. Mean tumor size was 5,8 cm (0,8-20 cm). In 67 patients, the tumor was single, while in 35 patients multicentric. There were 4 patients in the very early stage (stage 0), 20 patients in the early stage (stage A), 35 patients in the intermediate stage (stage B), 38 patients in the advanced stage (stage C), 5 patients in the last stage (stage D). Of 24 patients in stage 0 and stage A, 3 had liver transplantation, 15 had resection, 6 had TACE (Transarterial Chemoembolization). Three of patients were received Sorafenib in this group. Twenty-nine of 35 patients in stage B underwent resection, and 6 patients underwent TACE. Five of patients received Sorafenib in this group. In stage C, resection was performed in 10 patients, TACE in 23 patients and RFA (Radiofrequency ablation) in 5 patients. Seventeen of patients received Sorafenib in this group. Two of 5 patients in stage D were performed TACE, 3 were considered inoperable and received palliative treatment.

Conclusion: Regarding to original description of BCLC classification, liver resection was not recommended in B and C stage. Similar to recent advancements in groups using BCLC classification, we preferred liver resection as an initial treatment option for patients with stage B. In accordance to our results, liver resection improves disease-free survival and over-all survival in BCLC stage B. Liver resection should be the primary treatment option in this group of patients.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Tümörleri.....	2
2.1.1. Hepatosellüler Karsinom	2
2.1.1.1. Görülme Sıklığı	3
2.1.1.2. Irk ve Etnik Özellikler	4
2.1.1.3. Cinsiyet.....	4
2.1.1.4. Yaş.....	4
2.1.1.5. Risk Faktörlerinin Dağılımı.....	5
2.1.1.6. Hepatosellüler Karsinomun Öncü Lezyonları	5
2.1.1.6.1. Hücrel Displazi	5
2.1.1.6.2. Displastik Nodüller	6
2.1.1.7. Hepatosellüler Karsinom Patolojisi.....	6
2.1.1.7.1. Tümör Diferansiasyonu ve Nükleer Derecelendirme	7
2.1.1.7.2. Mikroskopik Varyantlar	8
2.1.1.7.2.1. Berrak Hücreli HSK.....	8
2.1.1.7.2.2. Pleomorfik HSK.....	8
2.1.1.7.2.3. Fibrolameller HSK.....	8
2.1.1.7.2.4. Sklerozan HSK.....	9
2.1.1.7.2.5. Steatohepatitik HSK.....	9
2.1.1.7.2.6. Dev Hücreli HSK	9

2.1.1.8. Hepatosellüler Karsinom İçin Risk Faktörleri.....	9
2.1.1.9. Hepatoselüler Karsinom Risk Faktörlerinin Önlenmesi	10
2.1.1.10. Yüksek Riskli Bireylerin Taranması	11
2.1.1.11. Evreleme ve Prognostik Değerlendirme.....	12
2.1.1.12. Tedavi Stratejisi.....	15
2.1.1.12.1. Cerrahi Rezeksiyon	19
2.1.1.12.1.1. Karaciğer Rezeksiyon Terminolojisi	20
2.1.1.12.1.2. Vasküler Oklüzyon Yöntemleri	21
2.1.1.12.1.2.1. Pringle Manevrası (PM).....	22
2.1.1.12.1.2.2. Total Vasküler Oklüzyon (TVO)	23
2.1.1.12.1.2.3. Selektif Total Vasküler Oklüzyon (STVO)	24
2.1.1.12.2. Radyofrekans Ablasyon (RFA).....	25
2.1.1.12.3. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE).....	26
2.1.1.12.4. Mikrodalga Ablasyon	26
2.1.1.12.5. Kriyoablasyon	27
2.1.1.12.6. Perkütan Etanol/Asetik Asit Enjeksiyonu.....	27
2.1.1.12.7. Sistemik Tedavi.....	28
2.1.1.12.8. Karaciğer Nakli	28
2.2. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi	30
2.2.1. Karaciğerin Lober ve Segmenter Anatomisi	30
2.2.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi	31
2.2.3. Karaciğerin Lenfatik Anatomisi.....	37
3. MATERYAL METOD	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	48
6. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışmaları Birliği
AAT	: Alfa 1 antitripsin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa fetoprotein
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komisyonu
APM	: Aralıklı pringle manevrası
ASPM	: Aralıklı selektif pringle manevrası
BCLC	: Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CLIP	: İtalyan Karaciğer Kanseri Programı
CTP	: Child Turcotte Pugh
CUPI	: Çin Üniversitesi Prognostik İndeksi
CVP	: Santral venöz basınç
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HSK	: Hepatosellüler kanser
INR	: Uluslararası standardize oran
JIS	: Japonya Entegre Puanlama Sistemi
LCSGJ	: Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu,
LH	: Sol hepatik kanal
LPV	: Sol portal ven
MPV	: Ana portal ven
MRI	: Manyetik rezonans inceleme
NAFLD	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
OLT	: Ortotopik karaciğer transplantasyonu
PD-1	: Programlanmış hücre ölümü 1 reseptörü
PIVKA	: K vitamini yokluğu veya antagonisti tarafından uyarılan protein

PM	: Pringle manevrası
PS	: Performans durumu
PTZ	: Protrombin zamanı
PVE	: Portal ven embolizasyonu
RA	: Sağ hepatik kanal anterior dal
RAPV	: Sağ anterior portal ven
RFA	: Radyofrekans ablasyon
RP	: Sağ hepatik kanal posterior dal
RPPV	: Sağ posterior portal ven
RPV	: Sağ portal ven
SH-HSK	: Steatohepatik hepatosellüler karsinom
SLiDe	: S; evre; Li; karaciğer hasarı, De; des-gama-karboksi protrombin skoru
SMA	: Süperior mezenterik arter
SMV	: Süperior mezenterik ven
SPM	: Selektif pringle manevrası
STVO	: Selektif total vasküler oklüzyon
SV	: Splenik ven
TAKE	: Transarteriyel kemoembolizasyon
TNM	: Tümör-nod-metastaz sınıflandırması,
TVO	: Total vasküler oklüzyon
UICC	: Uluslararası Anti Kansere Karşı Uluslararası Birlik).
USFC	: California Üniversitesi San Francisco Kriterleri
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vena kava inferior
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Coğrafi Bölgelere Göre HSK İnsidansı	3
Tablo 2. Hepatoselüler Karsinom İçin Prognostik Sistemler.....	13
Tablo 3. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması.....	16
Tablo 4. Genel Sağ Kalıma Etkiyen Faktörler	42
Tablo 5. Hastalısız Sağ Kalıma Etkiyen Faktörler.....	43
Tablo 6. Genel Sağ Kalım.....	44
Tablo 7. Hastalısız Sağ Kalım.....	45
Tablo 8. Ameliyat Yapılan Hastaların Hastalısız Sağ Kalımına Etkiyen Faktörler.	46
Tablo 9. Ameliyat Yapılan Hastaların Genel Sağ Kalımına Etkiyen Faktörler.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. BCLC Evreleme Sistemi	14
Şekil 2. Karaciğer Rezeksiyon Terminolojisi	21
Şekil 3. Pringle Manevrası.....	22
Şekil 4. Total Hepatik Vasküler Oklüzyon	24
Şekil 5. Selektif Hepatik Vasküler Oklüzyon.....	24
Şekil 6. Karaciğer Segmenter Anatomisi.....	31
Şekil 7. Hepatik Arter Tipik Anatomisi.....	32
Şekil 8. Hepatik Arter Varyasyonları	33
Şekil 9. Tipik Portal Ven Anatomisi ve Varyasyonları	34
Şekil 10. Broelsch'in Sınıflamasına Göre Hepatik Venlerin VKİ'a Drenaj Varyasyonları	35
Şekil 11. Hepatik Kanal Bileşkesinin Varyasyonları	36
Şekil 12. İntrahepatik Duktal Kanal Varyasyonları.....	37
Şekil 13. HSK Tanısı ile Takip Edilen Hastalar	41
Şekil 14. Minör/Majör Rezeksiyon Sağ Kalım Etkisi	47

1.GİRİŞ

Hepatoselüler kanser (HSK) erişkin çağda karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Dünya çapında yaklaşık 750.000 / yıl insidans oranı ile erkeklerde en yaygın beşinci, kadınlarda en yaygın yedinci kanserdir. Her yıl yarım milyon insan HSK sonucu yaşamını yitirmektedir. Hepatoselüler kanserde siroz en önemli risk faktörü olup tümörlerin %80'i sirotik karaciğer zemininde ortaya çıkmaktadır. Siroz hastalarında kümülatif HSK gelişme riski 5 yıl içinde %5-30 oranındadır. HSK'de küratif tedavi sadece erken dönemde ve karaciğer sentez fonksiyonları iyi olan hastalarda mümkün olmaktadır. Tedavinin dayanak noktası cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen, hastaların çoğu, tümör kapsamı veya altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle küratif tedavi şansı bulamamaktadır. HSK için tedavi seçenekleri, tümör evresi ve altta yatan karaciğer hastalığının derecesi dikkate alınarak belirlenir. Ülkemiz gibi tarama programı uygulanmayan ülkelerde geç teşhis edilir ve tanı sonrası medyan sağkalım yaklaşık 6 ila 20 aydır(1).

HSK'da prognozu belirlemek için, hiçbir evrensel olarak kabul görmemiş birçok evreleme ve prognoz sistemi mevcuttur. En sık kullanılan dört sistem; tümör, lenf nodu, metastaz (TNM), Okuda, Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sistemleri ve Karaciğer İtalyan Programı Kanseri (CLIP) skorudur.

Kliniğimizde hepatosellüler karsinom tanımlı hastaların evreleme, prognoz ve tedavilerinde BCLC evreleme sistemini kullanmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğer Tümörleri

Karaciğer tümörleri benign ve malign aynı zamanda primer ve metastatik tümörler olarak geniş bir spektruma sahiptir. Ek olarak malign olmayan fakat radyolojik olarak malignite ile karışabilen kitleler olabileceği için dikkat edilmelidir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen karaciğer tümörünün kesin tanısı,histolojik materyalin doğru bir şekilde incelenmesi ve yorumlanmasına dayanmaktadır.

Primer intrahepatik tümörler histogenezine göre, hepatosellüler, biliyer ve mezenkimal tümörler olmak üzere üç ana başlıkta sınıflandırılabilir.

Karaciğer malign tümörleri; primer ve metastatik olarak ikiye ayrılır. Hepatositlerden köken alan primer karaciğer kanseri hepaosellüler karsinom olarak adlandırılırken, safra yollarından kaynaklanan kanserler kolanjiokarsinom olarak adlandırılır.

Karaciğerde en sıkgörülen kanser metastatik kolorektal kanserdir. Bu Birleşik Devletler'de yıllık yaklaşık 18.000 yeni tanı alan HSK vakası ile kıyaslanmaktadır. Buna karşın ilginç bir şekilde Pittsburg Üniversitesi Tıp Merkezi'nde 1000 yeni karaciğer tümörüne ait seride hastaların %47'sinde HSK,%17'sinde kolorektal kanser metastazı, %11'inde kolanjiokarsinom, %7'sinde noroendokrin tümör metastazı, %18'inde de diğer tümörler olduğu bildirilmiştir(2). Bu rakamlar karciğer tümörlerinin insidansı ya da prevelansını yansıtmasa da büyük bir kliniğe olan hasta akışı hakkında bilgi vermektedir.

2.1.1. Hepatosellüler Karsinom

HSK, hepatositlerin malign trasformasyonu sonucu gelişir. Erişkin karaciğerde en sık görülen primer malign tümördür.

2.1.1.1.Görülme Sıklığı

Dünya çapında yaklaşık 750.000 yıllık insidans oranı ile bu tümör erkeklerde en yaygın beşinci, kadınlarda en yaygın yedinci kanserdir ve dünya çapında yeni tanı konulan tüm kanserlerin %6'sını kapsar(3).

Mortalitesi yüksek olup, erkekler arasında en sık rastlanan üçüncü kansere bağlı ölüm nedenidir(4-7).

Hepatosellüler kanserin göze çarpan özelliklerinden biri, kronik karaciğer hastalığına bağlı risk faktörlerinin coğrafi dağılımı ile ilgili olan, sıklığında belirgin bir coğrafi varyasyon olmasıdır. HSK dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez. İnsidansı belirgin coğrafi farklılıklar gösterir (Tablo 1).

Tablo 1.Coğrafi Bölgelere Göre HSK İnsidansı (8)

Bölge	Erkek / Kadın
Batı Avrupa	8,0/2,2
Güney Avrupa	9,5/2,9
Kuzey Avrupa	4,6/1,9
Kuzey Amerika	9,3/2,7
Güney Amerika	5,2/3,4
Doğu Asya	31,9/10,2
Güneydoğu Asya	22,2/7,2
Orta Afrika	10,5/5,7
Dünya	15,3/5,3

Doğu Asya ve Sahra Altı Afrikası çok yüksek bir insidansa sahiptir. İtalya, İspanya gibiGüney Avrupa ülkeleri, Japonya ve Latin Amerika ülkeleriorta risk grubundadır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika düşük risk grubundadır.(9) Bazı kayıtlar insidansın son birkaç yıl içerisinde değiştiğini göstermiştir. Hepatit B virüsüne (HBV) karşı aşılama planları ve sağlık standartlarındaki iyileşme, insidansı azaltmıştır(10). HSK riskinin, on yıllar önce alınan ve hepatit C virüsü (HCV) ile kronik enfeksiyona bağlı olduğu Japonya'da, insidansı azalmaktadır. Bunun tersine, HSK insidansı, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de (11) ve Kuzey Avrupa'da artmaktadır(12).

2.1.1.2.İrk 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.

2.1.1.3.Cinsiyet

Hemen hemen tüm popülasyonlarda, HSK görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, erkek/kadın oranı 2:1 ve 9:1 arasında değişir(13). Erkeklerde kanserin daha sık görülmesinin nedeni, cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarına bağlı olabilir. Erkeklerin daha fazla hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olma eğiliminde olmaları, daha fazla alkol, sigara kullanmaları bu durumun bir açıklaması olabilir. Bununla birlikte çalışmalarda erkeklerde 2-8 kat daha fazla HSK gelişiminin görülmesi, cinsiyet spesifik riskfaktörlerine maruz kalma dışında androjenlerinde bu olaya katkıda bulunan bir faktörolüğünü düşündürmektedir. Erkeklerde riski artıran çevresel olmayan risk faktörleri arasında daha yüksek vucut kitle indeksi ve daha yüksek androjenik hormon seviyeleri sayılabilir (14).

2.1.1.4. Yaş

HSK esas olarak yaşlı erkeklerin hastalığıdır ve insidansı genellikle yaşla birlikte artar. Hepatosellüler kanserde global yaş dağılımı, bölgesel, insidans oranları, cinsiyet ve olasılıkla etiyolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Düşük riskli popülasyonlarda (ABD, Kanada ve İngiltere gibi) 75 yaş ve üzeri gibi daha ileri yaşlardagörülür. Bunun karşılık, yüksek riskli Afrika popülasyonlarında erkeklerde 60-65’li yaşlarda pik yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüşe geçer. Bu yaş gruplarındakideğişiklik sıklıkla popülasyondaki dominant olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına

bağlıdır. Özellikle, HCV taşıyıcıları yetişkin yaşlarda bu virüsü alırken, HBV taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşır.

2.1.1.5. Risk Faktörlerinin Dağılımı

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'nin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde majör risk faktörlerinden birisidir.

2.1.1.6. Hepatosellüler Karsinomun Öncü Lezyonları

Hepatosellüler adenomlar bazen premalign olabilmelerine rağmen, hepatosellüler karsinoma nadiren ilerlerler. Kronik karaciğer hastalığı, özellikle kronik viral hepatit, alkole bağlı karaciğer hastalığı, alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği ve herediter hemokromatoz gibi metabolik hastalıklarda görülen hücre değişiklikleri ve nodüler lezyonlar, hepatosellüler karsinoma daha sık dönüşebilmektedir. Bunlar daha çok, hastalığın ileri evrelerinde, özellikle siroz geliştiğinde görülür. Ancak sirozun bizzat kendisinin malignite öncüsü olduğu söylenirse de bu doğru değildir. Sirozla ve bu çeşit transformasyonla sonuçlanan süreç, onlarca yıl devam edebilir ve birbirini izlemekten çok, birbirine paralel olarak gelişir.

2.1.1.6.1. Hücresel Displazi

Her ikisi de en çok viral hepatit zemininde gerçekleşen, iki tip hepatosellüler displazi bilinmektedir. Büyük hücreli değişiklik, genellikle periportal ve periseptal bölgelerde dağınık olarak bulunan, normal boyutlarından daha büyük ve pleomorfik, çoğu zaman çok sayıda çekirdekleri olan hepatositler şeklindedir. Morfolojik bakımdan atipik olmalarına rağmen bu hücrelerin malign transformasyona giden bir yolda olmadıklarına inanılmakta ve bunların daha çok, morfolojik bakımdan normal diğer hepatositleri malign transformasyona elverişli duruma getiren kronik zedelenmeden kaynaklanmış moleküler değişiklikler oldukları kabul edilmektedir.

Küçük hücreli değişiklik, normal hepatositlerden daha küçük boyutlarda, çoğu zaman hiperkromatik, oval veya köşeli çekirdeklere sahip hepatositlerle karakterizedir. Küçük hücreli değişiklik karaciğer lobülünün herhangi bir yerinde, çoğu zaman belli belirsiz nodüler kümeler halinde görülebilir. Bu çeşit displazinin, doğrudan doğruya premalign olduğu düşünölmektedir.

2.1.1.6.2. Displastik Nodüller

Displastik karaciğer nodülleri olasılıkla, kronik karaciğer hastalığının hepatosellöler karsinomla sonuçlanmasına neden olan başlıca yoldur. Sirozlu karaciğerlerdeki displastik nodüller, iri boyutlu olmalarıyla ayırt edilebilir. Sirotik nodüllerin büyük bölümünün büyüklüğü 0.3-0.8 cm arasında değişirken, displastik nodüllerin büyüklüğü 1-2 cm arasında değişir. Displastik nodüller, birbirine komşu çok sayıda karaciğer lobülünü, portal bölgelerin tümünü yerinden etmeksizin saran neoplastik kitlelerdir. Malign transformasyon riski yüksek olan bu nodüller aslında, malign alt nodüller içerebilir.

2.1.1.7. Hepatosellöler Karsinom Patolojisi

Hepatosellöler karsinomların çoğu nodüler lezyonlardır. Tümörün makroskopik özellikleri tümör boyutu ve siroz varlığı ya da yokluğuna göre değişmektedir. Siroz varlığında HSK fibröz psödokapsüllü görünümde iken, sirozun olmadığı durumda ise kapsülsüz olarak izlenir. Tümör çevre parankimden daha yumuşaktır ve tek ya da multifokal olabilir. Multifokal tümörler eş zamanlı, birbirinden bağımsız gelişen tümörler olabileceği gibi, intrahepatik metastaz gösteren primer tümör şeklinde de karşımıza çıkabilir. Hepatosellöler karsinom'un makroskopik görünümü değişen oranda nekroz, portal ve hepatik vende tümör varlığı ile değişebilmektedir.

HSK makroskopik olarak nodüler, infiltratif ve diffüz olmak üzere üç temel formda görülür(15).

Nodüler (ekspansif) HSK en yaygın tiptir. Genellikle siroz ile birlikte görülür. Bu grup HSK'de kitle ile kısmen sıkışmış ve atrofik parankim arasında keskin

sınırlar mevcuttur. Tek veya multiple olabilir. Nodüller multiple olduğunda çapı 1 santimetreden küçük ve ana nodüle bitişikse satellit (uydu) nodül olarak tanımlanır. Multiple HSK varlığında, nodüllerbağımsız multifokakal nodülleri veya intrahepatik metastazları temsil edebilir.

İnfiltratif HSK genellikle karaciğerin büyük bir bölümünü kaplayan büyük tek bir kitle şeklinde karakterizedir. Tümör sınırları net olarak belirgin değildir, çevre parenkime infiltre şekildedir. Kapsül yapısı gözlenmez. Histolojik olarak genellikle az diferansiye veya indiferansiye tümörlerdir.

Diffüz HSK az görülen makroskopik paterndir. Çok sayıda kabaca benzer boyutta birbiri ile bağlantılı küçük nodüllerşeklinindedir.

Pediküllü, dışa doğru büyüyen HSK, nadir görülen aksesuar lobdan köken alan lezyonlar olarak tanımlanır. Büyük lezyonlarda bile sınırlı rezeksiyonlar mükemmel sonuçlar verebilir.

2.1.1.7.1. Tümör Diferansiasyonu ve Nükleer Derecelendirme

İyi diferansiye HSK; çoğunlukla küçük boyutlu, erken dönemde 2 cm altında olan tümörlerdir. Tümör ılımlı atipi ve artmış nükleus sitoplazma oranına sahip ince trabeküler paternde hücrelerden oluşmaktadır. Buna sıklıkla psödoglandüler yapılar da eşlik eder.

Orta diferansiye HSK; sıklıkla boyutları 3 cm'in üzerinde olan tümörlerdir. Tipik olarak 3 veya daha fazla sayıda hücreden oluşan trabekül kalınlığına sahiptir. Tümör hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak belirgin nükleuslu ve belirgin nükleole sahiptir. Sıklıkla psödoglandüler paternle karşılaşılma olup, psödoglandlar safra ya da proteinöz bir sıvı içeriğe sahiptir.

Kötü diferansiye HSK; sinüzoid benzeri damar boşlukları belirgin olmayan, solid paterne sahip tümörlerdir. Neoplastik hücreler artmış nükleus sitoplazma oranı göstermekte olup, sıklıkla orta-belirgin pleomorfizm göstermektedir.

İndiferansiye HSK; tümör hücreleri çok sınırlı oranda sitoplazma barındırmakta olup, iğsi görünüme sahiptir ve solid büyüme paterni gösterirler

2.1.1.7.2. Mikroskopik Varyantlar

2.1.1.7.2.1. Berrak Hücreli HSK

HSK'nin yaygın olmayan subtipidir ve tüm HSK'lerin %10'dan azını oluşturur, genellikle siroz yada hepatit C zemininde gelişir, çoğunlukla kapsüllü ve lokalizedir. Mikroskopik olarak orta ve yoğun miktarda sitoplazmik glikojen veya makro ve mikro yağ damlacıkları içerir ve buda rutin patolojik incelemelerde sitoplazmanın beyaz görülmesine (Hematoksilen eozin ile boyanmamış) neden olur. Tanısı %50'den fazla berrak hücre varlığında konulmaktadır. Çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir. Bu varyant bazen şeffaf böbrek hücreli karsinom metastazı ile karıştırılabilir.

2.1.1.7.2.2. Pleomorfik HSK

Tümör hücreleri hücrel ve nükleer olarak belirgin boyut, şekil ve boyanma farklılığı göstermektedirler. Garip çok çekirdekli veya tek çekirdekli dev hücreler genellikle görülürken, osteoklast benzeri dev hücreler nadirdir. Pleomorfik tümör hücrelerinde kohezyon kaybı olup belirgin bir trabeküler patern izlenmez. Az diferansiye tümörlerde pleomorfik hücreler sık görülür.

2.1.1.7.2.3. Fibrolameller HSK

Klasik HSK'den klinik, histolojik ve moleküler özellikleri ile ayrılan ve sıklıkla çocuk ya da genç erişkinlerde görülen karaciğer tümörüdür. Karaciğer tümörleri içerisinde görülme sıklığı farklı çalışmalara göre %0,5-9 arasında değişmektedir. Tümör, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde, HSK'nin daha sık görüldüğü Asya ve Afrika ülkelerine kıyasla daha sık görülmektedir. Tümör sirotik olmayan karaciğer zemininde gelişir. Tümörün görüldüğü pik yaş 25 olup, Fibrolameller HSK olgularının %85'i 35 yaşından daha gençtir. Olguların %75'inin ortasında santral skar bulunmakla birlikte tümörün etiyolojik olarak fokal nodüler hiperplazi ile ilişkisi bulunmamaktadır. Prognozu sirotik zeminde gelişen tipik

HSK'ye göre daha iyi olup, sirotik olmayan karaciğer zemininde gelişen HSK ile benzerdir.

2.1.1.7.2.4.Sklerozan HSK

Nadir görülen bu formda, histopatolojik olarak yaygın fibröz stroma vardır. Kolanjiyosellüler karsinom ile karışabilirler.

2.1.1.7.2.5. Steatohepatitik HSK

Salomao ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada Steatohepatitik Hepatosellülerkarsinom (SH-HSK) adında yeni bir HSK varyantı tanımlanmıştır. 2012 yılında aynı grup tarafından yapılan ikinci çalışmada ise SH-HSK tanısı için kullanılacak olan, tümörün %50'sinden fazlasında görülmesi beklenen steatoz, balonlaşma, Mallory-Denk cisimi, inflamasyon ve periselüler fibrozis varlığı kriterleri tanımlanmıştır. Yapılan bu ikinci çalışma ile tümörün steatohepatit ve metabolik sendrom ile ilişkisini destekler nitelikte verilere ulaşıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmayla SH-HSK, metabolik sendrom ile direkt olarak ilişkilendirilen ilk tümör olması yönüyle oldukça önemlidir.

2.1.1.7.2.6.Dev Hücreli HSK

HSK nadiren, iğsi hücre veya garip dev hücre proliferasyonu ile karakterli sarkomatöz bir görünümde olabilir.

2.1.1.8. Hepatosellüler Karsinom İçin Risk Faktörleri

HSK için bilinen önemli risk faktörleri hepatit virüsleri (kronik HBV ve HCV), toksik maddeler (alkol ve aflatoksin), metabolik hastalıklar (metabolik sendrom, Wilson hastalığı, Alfa 1 antitripsin eksikliği), kalıtsal hemokromatozis ve immün hastalıklar (primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit)'dir. Kronik karaciğer

hastalıklarının yükünün artması beklendiğinden, hepatosellüler kanser görülme sıklığının da gelecekte artması beklenmektedir(12, 16).

HSK için bir başka önemli risk faktörü, alkol alımıdır ve bu aynı zamanda farklı ülkelerde de büyük farklılıklar göstermektedir (17). Aflatoksin B1 alımı (18), sigara içimi ve aşırı alkol tüketimi bağımsız risk faktörleridir ve sinerjik etkileri olabilir (19). Son çalışmalar, kahve alımının riski azalttığını ileri sürmektedir (20). Son olarak, son zamanlarda tip 2 diyabetin kronik HCV hastalarında HSK riskinin 1.7 kat artabileceğini öne sürmektedir(21).

HSK sıklıkla kronik karaciğer hastalığı veya siroz zemininde gelişir, vakaların neredeyse % 90'ında HSK'nin altında yatan neden sirozdur(22). Aksine sirozlu hastaların %1 ila %3 ünde HSK gelişir(23).Siroz, vakaların % 80'inde HSK kronik HBV ve HCV ile ilişkilidir. Araştırmalar kriptojenik sirozda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) veya nonalkolik steatohepatitin (NASH) artmış HSK riski oluşturduğuna işaret etmektedir(24).

Hepatosellüler kanseri olan hastalarda sirozun nadir nedenleri arasında herediterhemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği otoimmünhepatit ve bazı porfiriyalar yer alır.

2.1.1.9. Hepatosellüler Karsinom Risk Faktörlerinin Önlenmesi

HSK'nin en etkili önlenme yöntemi viral enfeksiyondan veya toksin alımından kaçınmaktır. HBV için etkili aşılama programları vardır ve Tayvan'daki aşılama programları, çocuklarda ve yetişkinlerde azalan kanser oranlarında etkinliğini göstermiştir(25). Sağlık hizmetlerinde uygulanan kontroller, kan transfüzyonu yoluyla HCV yayılmasını önleyebilir. Alkol tüketimi, toplumdaki sağlık kampanyalarının hedefi olmalıdır, ek olarak, nemli koşullarda tahıl depolamadan kaçınarak gıdaların aflatoksin le kontaminasyonu önlenir.

Viral enfeksiyon halihazırda mevcutsa, viral replikasyonda ve sonraki kronik karaciğer hasarında azalmanın uzun vadede HSK insidansında azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir(26).HBV ve HCV için etkili tedavi mevcuttur ve önleme her iki ajan için de uygun olabilir. Ancak, eğer kronik karaciğer hastalığı zaten siroza neden olmuşsa, antiviral tedavinin herhangi bir önleyici kapasiteye sahip olup

olmadığı henüz net değildir, çünkü hücre hasarı ve dönüşümü zaten mevcut olabilir(27). Son zamanlardaki çalışmalar HCV hastalarında kalıcı virolojik yanıt elde edilmesinin sıklıkla siroz ve fibrozis regresyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir(28). Ayrıca bir meta-analiz, kalıcı virolojik yanıtın HSK gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (29). HBV enfeksiyonu olan hastalarda, karaciğer yetmezliği olmadan da genetik hasar oluşabilir. Bu, sağlıklı bir karaciğerde HSK görülmesini açıklar(30).Bu tür bir durum, viral bulaşmanın doğumdan hemen sonra veya çocuklukta ortaya çıktığı alanlarda daha sık görülür ve HBV aşısının yararlarını vurgulamaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ikincil koruma, etkilenen bireylerin önceden tanınmasını gerektirir, ancak viral karaciğer hastalığı için nüfus taramasının maliyet etkinliğinin bir kanıtı sunulmamıştır ve bu tarama henüz önerilmemektedir.

2.1.1.10. Yüksek Riskli Bireylerin Taranması

HSK gelişimi ve ilerlemesi genellikle başlangıçta sessiz olduğundan, bu erken dönemde hastalığı tespit etmek için tek şans riskli grupların takibidir. Bu argümanlara dayanarak, Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), karaciğer sirozu olan hastalar için her 6 ayda bir abdominal USG taraması önermektedir (31). Alfa-fetoprotein (AFP) ile değerlendirme suboptimal olduğundan (32), değerlendirme için USG önerilmektedir. Serum alfa fetoprotein çoğu semptomatik tümörde artmaktadır, ancak küçük tümörlerde düşük veya normal seviyelerde olabilir. Bu nedenle serum AFP değeri sirozlu hastaların HSK taraması için güvenilir bir tanı testi değildir (33).

Anormal bir bulgu tespit edildiğinde hastalar değerlendirilmelidir. Sirotik bir karaciğerde 1cm'den küçük nodüllerin %60'ından fazlası malign bir hastalığa karşılık gelmez (34, 35). Bazı durumlarda teşhis zor olabilir, bu nedenle lezyonun boyutundaki herhangi bir artışı tespit etmek için çok yakın takip önerilir(31).

Sirozlu bir karaciğerde, kontrastlıgörüntülemeye arteriyel fazda yoğun kontrast alımı, ardından gecikmiş venöz fazda kontrast atılımı olan 1 cm'den büyük nodüllerHSK olarak tanı alabilirler(36).

Kitlenin karakteristik dinamik profili görüntüleme teknikleriyle ortaya koyulamıyorsa, kolanjiyokarsinom, mide kanseri ve hepatik metastazlar AFP üretebileceğinden, yüksek AFP değerlerinde bile tanı için ince iğne biyopsisi önerilir(31).Biyopsi'nin %100 duyarlı olmadığı vurgulanmalıdır, bu nedenle negatif biyopsisonucu HSK'yi ekarte ettirmez(35).

2.1.1.11. Evreleme ve Prognostik Değerlendirme

Evreleme sistemleri hastaları prognozlarına göre farklı alt gruplarda sınıflandırmak için çok önemli araçlardır. İdeal olarak, tedaviyle bağlantı kurmalı ve tedaviden sonra sonucu tahmin etmelidirler. Çoğu tümörde prognoz, esas olarak tanı sırasındaki tümör evresi ile ilişkilidir. Altta yatan karaciğer hastalığının varlığı, HSK hastalarının prognostik değerlendirmesini daha karmaşık hale getirir, çünkü karaciğer hastalığı sonuçları ve tedavi olasılığını etkiler. Optimum bir evreleme sistemi tümör evresi ve karaciğer fonksiyonunu hesaba katmalıdır ve bu iki parametreyi de hesaplamayan sistemlerin prognozu belirlemeve tedaviyi yönlendirmegücü bulunmamaktadır (37).

HSK için, zaman içinde yapılan bazı modifikasyonlara rağmen, TNM sistemi geçerli değildir, çünkü bu sistem esas olarak patolojik bulgulara dayanmaktadır. Altta yatan karaciğer durumunun kombine değerlendirilmesi (siroz var veya yok) bazı avantajlar sunar fakat cerrahi olmayan olgularda prognozu tahmin etmek için hala kesinliği bulunmamaktadır (38).Okuda sınıflaması, tümör yükünün ve karaciğer fonksiyonunun kabaca değerlendirilmesine dayanır. Okuda hastaları farklı sonuçları olan üç gruba ayırır, ancak ana fonksiyonu son dönem hastalarını tanımlamaktır(39). HSK için bazı ek puanlama sistemleri önerilmiştir (Tablo 2). İlgili tüm prognostik parametreler her sistemde farklılık gösterir. Bu sistemlerin başlıca yararı kötü prognozlu son evre hastaların belirlenmesidir, ancak bu sistemlerin hiçbiri tedavi endikasyonu ile ilgili birbağlantı sağlamamaktadır.

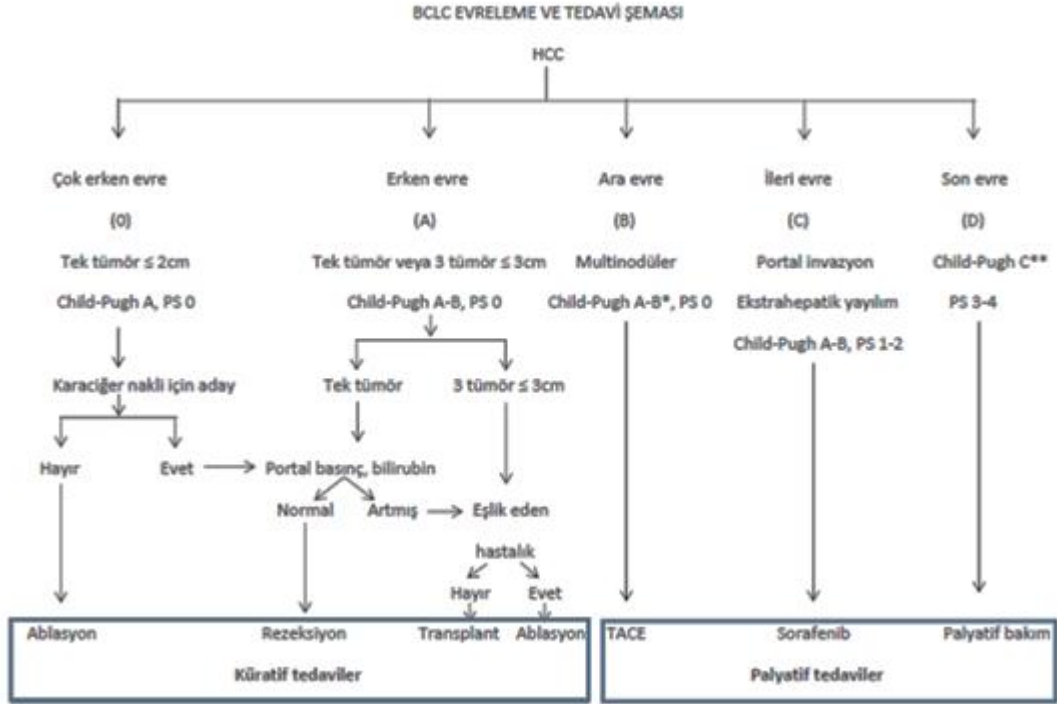
Tablo 2. Hepatoselüler Karsinom İçin Prognostik Sistemler

Sistem/ Yıl	Tümör Evresi	KC Fonksiyonu	Sağlık Durumu	Evre
Okuda (1985)	Tümör tutulumu >% 50	Bilirübin, Albumin, Asit		I,II,III
CLIP (1998)	Tümör morfolojisi, AFP, Portal ven invazyonu	Child-Pugh		0-6
GRETCH (1999)	Portal ven invazyonu, AFP	Bilirübin, Alkale Fosfataz (ALP)	Karnofsky	A,C
AJCC TNM(2002)	Nodül sayısı, Tümör boyutu,Portal ven invazyonu, Metastaz			I, II, III, IV
CUPI (2002)	TNM, AFP	Bilirübin, Asit, ALP	Semptomlar	0-12 3 risk grubu
JIS (2003)	LCSGJ - TNM	Child-Pugh		0-5
SLiDe (2004)	LCSGJ - TNM	LCSGJ, PIVKA Karaciğer hasarı		0-3
Tokyo (2005)	Nodül sayısı, Tümör boyutu	Albümin Bilirübin		0-8
Taipei Integrated(2010)	Toplam tümör hacmi, AFP	Child-Pugh		0-6
BCLC (2012)	Nodül sayısı, Tümör boyutu,Portal ven invazyon, Metastaz	Child-Pugh, Portal hipertansiyon	PS	0, A-D
Yau (2014)	Nodül sayısı, Tümör boyutu,Portal ven invazyonu	Child-Pugh	PS	9 evre I-Vb

Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi tümör yüküne, karaciğer fonksiyonuna ve kansere bağlı semptomların varlığına göre klinik evreleri tanımlar. Hastalar dört aşamaya ayrılır: çok erken ve erken evre için 0 ve A, orta evre için B, ileri evre için C ve terminal evre için D evresidir. Her evrenin kendi prognoz tahmini vardır ve bu da uygun bir tedavi stratejisinin uygulanmasına olanak sağlar(37, 40).Bu model, çeşitli kohort çalışmalarından ve randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak inşa edilmiştir.

Farklı hastalık aşamalarında ve tedavilerinde birkaç bağımsız prognostik çalışmanın verilerinin kombinasyonundan türetilen düzenli olarak güncellenmiş bir

evreleme sınıflandırmasıdır. Tedavi endikasyonu ile evrelemeyi birbirine bağladığından tedavi kararı vermek için yaygın olarak kullanılan ve kabul edilen bir klinik araç haline gelmiştir(31, 41). BCLC sınıflaması tümör evresi, karaciğer fonksiyon durumu, fiziksel durum ve kansere bağlı semptomlarla ilgili değişkenleri dikkate alır(Şekil 1).



Şekil 1.BCLC Evreleme Sistemi

Erken evrede 5cm'den küçük veya üç tane herhangi biri 3cm den büyük olmayan tümör bulunan hastalar, karaciğer nakli, karaciğer rezeksiyonu veya perkütan ablasyon gibi küratif tedavilerden yararlanabilirler. 5 yıllık sağkalımları % 50 ile % 70 arasında değişmektedir.

Orta evre, korunmuş karaciğer fonksiyonu olan ve kansere bağlı semptomları olmayan, ekstrahepatik yayılım veya vasküler yayılım göstermeyen çok odaklı tümörleri olan hastalardan oluşur. BCLC sınıflamasına göre orta evre için sağkalımı arttıracak tek tedavi trans arteriyel kemoembolizasyondur(42-44). TAKE orta evre için 3 yılda %66 sağ kalım oranı sağlar(45).

İleri evrede olan hastalar kansere bağlı semptomları, vasküler invazyonu veya ekstrahepatik yayılımı olan hastalardır ve tedavi olmadan medyan sağkalımları 1

yıldan azdır. Bu hastalar sağkalımını iyileştirdiği doğrulanmış tek ajan sorafenib tedavisinden faydalanabilirler(46, 47).

Son olarak, son evre hastalarda, 2'den büyük bir performans durumu (PS), ciddi fiziksel durum kötüleşmesi ile birlikte karaciğer fonksiyonlarında önemli bir bozulma veya kansere bağlı semptomlar mevcuttur. Bu evre hastaların kısa süreli prognozları kötüdür ve palyatif bakım almaları gerekir(37).

Hekimlerin hastaları tıbbi geçmişlerine, ko-morbiditelerine ve tümör konumlarına göre bireysel olarak değerlendirmeleri gerektiği vurgulanmalıdır. Bu nedenle BCLC evreleme sistemine göre ilk seçenek olarak görülebilen bir tedavi seçeneği mümkün veya güvenli olmayabilir. Son tedavi, farklı bir BCLC aşamasına karşılık gelen tedavi olabilir. Bu kavram “tedavi aşaması göçü” olarak bilinir(37, 41).

Çok yakın bir zamanda, Hong Kong'tan yeni bir evreleme sistemi bildirilmiştir (48). Doğu Asya'dan büyük bir hasta kohortundan(çoğunlukla kronik HBV'li) geliştirilmiştir. Yazarlar, HBV hastalarında HCV ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha iyi karaciğer fonksiyonuna dayanan, BCLC stratejisinden daha agresif bir tedavi stratejisini savunmaktadır. Fakat bu çalışmanın retrospektif yapısı seçim yanlılığı içerebileceğinden ve çalışmadaki tedavi seçenekleri sağ kalım eğrilerini değiştirdiğinden bu model kabul edilmeden önce dış doğrulaması yapılmalıdır.

2.1.1.12. Tedavi Stratejisi

HSK hastalarında tedavi seçimi yapılırken çeşitli faktörler değerlendirilir bunların en önemli olanları, karaciğer fonksiyonlarının durumu ve tümör evresidir. Karaciğerin durumunun doğru tanımlanması çok önemlidir. Sirotik olmayan karaciğerdeki hepatosellüler karsinomlar rezeksiyon için daha uygundur, major lobektomiler iyi tolere edilir ve rezeksiyon birinci basamak tedavi seçeneğidir(49). Buna karşılık çoğu hastada HSK siroz zemininde geliştiğinden, karaciğer fonksiyonunun bozukluk derecesi güvenli cerrahiye engel olabilir. Bu hastalarda ilk basamak tedavi karaciğer nakli olmalıdır. Eğer bu uygun değilse, bu hastalar mevcut tekniklerin herhangi biri yoluyla ablasyon (etanol enjeksiyonu, radyofrekans veya mikrodalga ablasyon)için değerlendirilmelidir. Bu seçenekler uzun vadeli kür

potansiyeli sunar(50).Sağkalımı olumlu yönde etkileyen tek palyatif yaklaşım TAKE(45, 51) ve sorafenib uygulamasıdır(46, 47).

Karaciğer fonksiyonu Child-Turcotte-Pugh sınıflandırması ile değerlendirilir ve bu, tümör boyutunun ayrıntılı bir değerlendirmesi ile birleştirilir(52). Bu değerlendirme, satellit nodül varlığı, vasküler invazyon, portal ven trombozu ve ekstrahepatik yayılımı araştırmalıdır. Ekstrahepatik yayılım toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi ile ekarte edilmelidir.Child-Turcotte-Pugh sınıflandırması sirozlu hastalarda portakaval şant ameliyatı riskini azaltmak için tasarlanmış beş değişken içeren Child-Turcotte sınıflamasının bir modifikasyonudur. Değişkenler serum albümin ve bilirubin, asit, ensefalopati ve beslenme durumu idi. Child-Turcotte-Pugh sınıflamasında, beslenme durumunu protrombin zamanı (PTZ) ile değiştirilmiştir.Puan 5 ila 15 arasında değişmektedir. 5 veya 6 puan alan hastalar Child-Pugh sınıf A sirozu (iyi kompanse edilmiş siroz), 7 ila 9 puan alanların Child-Pugh sınıf B sirozudur ve 10 ila 15 arasında puan almış olanlar, Child-Pugh sınıf C sirozuna (dekompanse siroz) sahiptir(Tablo 3).

Tablo 3. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta-Ağır
Ensefalopati	Yok	Hafif / Orta	Orta-Ağır
Bilirubin	<2mg/dL	2-3mg/dL	>3mg/dL
Albümin	>3.5g/dL	2.8-3.4g/dL	<2.8g/dL
PTZ uzaması saniye	1-3	4-6	>6
INR	<1.7	1,7 - 2,3	> 2.3
Evre	A: 5-6	B: 7-9	C: 10-15
Yaşam beklentisi (Yıl)	15-20	4-14	1-3
Perioperatif mortalite(%) (Abdominal cerrahi)	10	30	80
1 yıllık sağ kalım %	100	80	45
2 yıllık sağ kalım %	85	60	35

Child-Pugh sınıflandırma sistemi ayrıca ameliyat edilmemiş hastalarda sağkalım ile de ilişkilidir, Child-Pugh sınıf A, B ve C sirozlu hastalarda bir yıllık sağkalım oranları sırasıyla yaklaşık yüzde 100, 80 ve % 45'tir(53, 54). Child-Pugh evresi ayrıca siroz komplikasyonlarının gelişme olasılığı ile de ilişkilidir. Örnek

olarak, Child-Pugh sınıf C sirozu olan hastaların Child-Pugh sınıf A sirozu olanlara göre varis kanaması gelişme olasılığı daha yüksektir(55).

Hastanın genel durumu sadece perioperatif veya müdahaleye bağlı morbidite ve mortaliteyi artırabilen komorbid koşulların değerlendirilmesini değil aynı zamanda performans durumu (PS) tarafından yansıtılan kanserle ilişkili semptomların değerlendirilmesini de içerir(56).Hastalar performans durumuna göre 0,1,2,3,4 olmak üzere 5 gruba ayrılır. PS 0; tamamen aktif, performans kısıtlaması yok, PS 1; yorucu fiziksel aktivitelerde sınırlı, tamamen mobil ve hafif işler yapabilir, PS 2; tüm öz bakım yeteneğine sahip ancak herhangi bir iş faaliyetinde bulunamıyor, uyanık kaldığı saatlerin yarısından fazlasında mobil,PS 3 ; sadece sınırlı öz bakım yeteneğine sahip, uyanık kaldığı yarısından fazlasında yatağa veya sandalyeye bağımlı, PS 4; tamamen kısıtlı, kişisel bakım yapamaz; tamamen yatak veya sandalyeye bağımlı olarak tanımlanır.

PS, Karnofsky endeksine benzer bir değerlendirme sağlar (57), fakat daha basit bir yapısı vardır.Ağır şekilde etkilenen hastalar (PS 3 ila 4), terminal hastalık aşamasına aittir. Bu hastalarda amaç semptomları hafifletmek ve palyatif yaklaşım olmalıdır.

Karaciğer rezeksiyonu, siroza bağlı olmayan ve iyi kompanse edilmiş sirozu olan HSK'li hastalarda birinci basamak tedavidir(52). Normal bilirubin seviyesi olan hastalar ve klinik olarak portal hipertansiyonu bulunmayan hastalar, rezeksiyon için optimal adaylar olarak düşünülmelidir(31, 36, 41). Bu hastaların düşük hepatik dekompanse riski mevcuttur ve cerrahi müdahaleyi tolere ederler ve 5 yıllık sağ kalımı yaklaşık % 70'tir.

Hepatik ven kateterizasyonu portal basıncını ölçmek için en doğru araçtır ve 10 mm Hg'den düşük hepatik basınç farkı en iyi belirteç değeridir. Portal hipertansiyonu olan hastalar, ameliyat sonrası karaciğer dekompanseasyonu ve ölüm açısından yüksek risk altındadır ve 5 yıllık sağ kalımları % 50'ye düşer(58).

Rezeksiyon için optimal profile uymayan hastalara karaciğer nakli yapılır ve adaylar Milan kriterlerine göre değerlendirilir.Bu kriterlere uygun hastalar 5cm'den küçük tek lezyonu olan, her biri 3 cm'den büyük olmayan üç ayrı lezyona kadar lezyonu olan, gros vasküler invazyon kanıtı olmayan, bölgesel nodal veya ekstrahepatik uzak metastazı olmayan hastalardır(59).Nakil için bekleme süresi 6 ayı

geçerse perkütan tedavi önerilebilir. Radyofrekans ablasyonu ve mikrodalga ablasyon ana tekniklerdir, ancak subkapsüler konumda, safra kesesi veya kalbin çevresinde bulunan tümör gibi kontrendikasyonlar varlığında etanol enjeksiyonu kullanılabilir. Ablasyonun en iyi sonuçları 2 cm'den küçük soliter tümörlerde elde edilir, bu teknikler tam nekroz sağlayabilir ve nüks oranları vakaların % 90'ında rezeksiyona benzer orandadır(60).

Portal ven invazyonu olmadan daha ileri hastalığı olan (rezeksiyon yapılamayan, büyük veya multifokal HSK) hastalar eğer karaciğer fonksiyonu korunuyorsa ve hala kansere bağlı semptomlar yoksa TAKE için adaydır. Hastalığın bu evresindeki sonuçlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olan tek lokal palyatif tedavidir(31, 36, 41). Eğer kemoembolizasyon mümkün değilse ancak hastalarda kanserle ilişkili semptomlar gelişmemiş ve karaciğer fonksiyonunu korumuşsa (CTP A-B) veya hasta ileri evreyse, sorafenib tercih edilen tedavi olmalıdır. Mevcut çalışmalar, diğer moleküler tedavilerin sorafenib ile kombinasyonunu ve ikincil alternatiflerin yararlılığını araştırmaktadır. Hastalar ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu (CTP C) ile tanımlanan terminal evrede teşhis edilirse ve tümörün kapsamı transplantasyona engelse ve ciddi kansere bağlı semptomlar mevcutsa (PS> 2), hastalara palyatif bakım sunulur.

Siroz hastalarında HSK'nin önlenmesi çok önemlidir ve kronik HCV için ümit vaat eden yeni ilaçlarla iyimser sonuçlar alınabilir. Tümörler erken aşamada tespit edildiğinde, potansiyel küratif etkisi olan tedaviler önerilebilir. Gelecekte organ spesifik kontrastlar gibi daha iyi biyobelirteçler ve görüntüleme araçları, malign transformasyondan önce displastik nodüllerin tespit edilmesine ya da konvansiyonel görüntülemelerde görülmeyen HSK'nin teşhisine izin verebilir. HSK erken tespit edilse bile, küratif tedaviden sonra nüks olasılığı hala mevcuttur. Bu riski azaltmak için adjuvan veya kombine tedavinin prospektif onayı garanti edilmelidir.

Tanı ve tedavide önemli ilerlemelere rağmen, şu anda düşük oranda hastaya erken evrelerde tanı konmakta ve uzun vadeli kür olanağı sunan rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyon gibi tedavilere aday olmaktadır. HSK'li hastaların çoğu hala orta veya ileri evrede teşhis edilir. BCLC'ye göre orta ve ileri evredeki bu hatalarda önemli bir sağkalım avantajı gösteren tedavi seçenekleri TAKE veya sorafenib uygulamasıdır.

2.1.1.12.1. Cerrahi Rezeksiyon

Lokalize HSK için tercih edilen tedavi cerrahi rezeksiyondur, ancak hastaların çoğu tümörün boyutu veya altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle cerrahi rezeksiyon için uygun değildir. Potansiyel olarak küratif parsiyel hepatektomi, karaciğer fonksiyon rezervi yeterli olan hepatosellüler karsinomlu hastalar için en uygun tedavi yöntemidir. Rezeksiyon için ideal hastanın vasküler invazyonu ve portal hipertansiyonu olmamalı, iyi korunmuş hepatik fonksiyonu ve karaciğere sınırlı soliter bir kitlesi olması gerekmektedir. Seçilmiş hasta grubundabeş yıllık sağ kalım oranlarının %90'a kadar olduğu bildirilmiştir.

Birçok cerrah, rezeksiyon için uygunluğu çapı ≤ 5 cm olan tümörler ile sınırlandırsa da, rezeksiyon için hasta seçiminde tümörün boyutu konusunda genel bir kural yoktur. Vasküler invazyonu olmayan soliter HSK'li hastalar, tümör boyutuna bakılmaksızın benzer bir sağkalım olasılığına sahiptir, ancak daha küçük tümörleri olan hastalar daha iyi bir sonuç alma eğilimindedir.

Günümüzde kısmi karaciğer rezeksiyonu, yüksek riskli bir prosedür olmaktan çıkıp büyük miktarda karaciğer dokusunun çıkarılabildiği ve diğer organların rezeksiyonu ile kombine edilebilen bir işlem haline gelmiştir.

Karaciğer rezeksiyonu ile ilgili ilk raporlar antik döneme kadar uzansa da, Lortat-Jacob ve Robert tarafından 1952'de malignite için yapılan sağ hepatektomi ile hepatobiliyer cerrahinin modern çağına giriş yapıldı ve bu rezeksiyon çok çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yeni olanaklar yarattı fakat bu ilk deneyim umut verici olmaktan uzaktı(61).1977'de Foster ve Berman, Amerika Birleşik Devletleri'nde 14 yıl boyunca gerçekleştirilen 168 rezeksiyondan oluşan hepatik rezeksiyon cerrahisinin çok merkezli bir çalışmasını yayınladı(62).Bu çalışmada, intraoperatif kanamayı kontrol edememe ve postoperatif karaciğer yetmezliği nedeniyle belirgin ve kabul edilemeyecek şekilde yüksek bir mortalite oranı belgelenmiştir.

Karaciğer rezeksiyonları öncesinde USG, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Dinamik Trifazik BT sıklıkla kullanılmakta ve cerraha operasyon öncesi anatomiye hakim olma şansı vermektedir. Ancak tüm bu yöntemlere ek olarak intraoperatif USG kullanılmaktadır. Böylece karaciğer parankiminde ilerlerken

vasküler ve duktal yapılar ortaya koyularak olası varyasyonlarda istenmeyen vasküler ve duktal yaralanmalardan kaçınılabılır. Ayrıca 2cm'den küçük metastazların parankim içersinde lokalizasyonu da bu yöntemle sağlanabilmektedir.

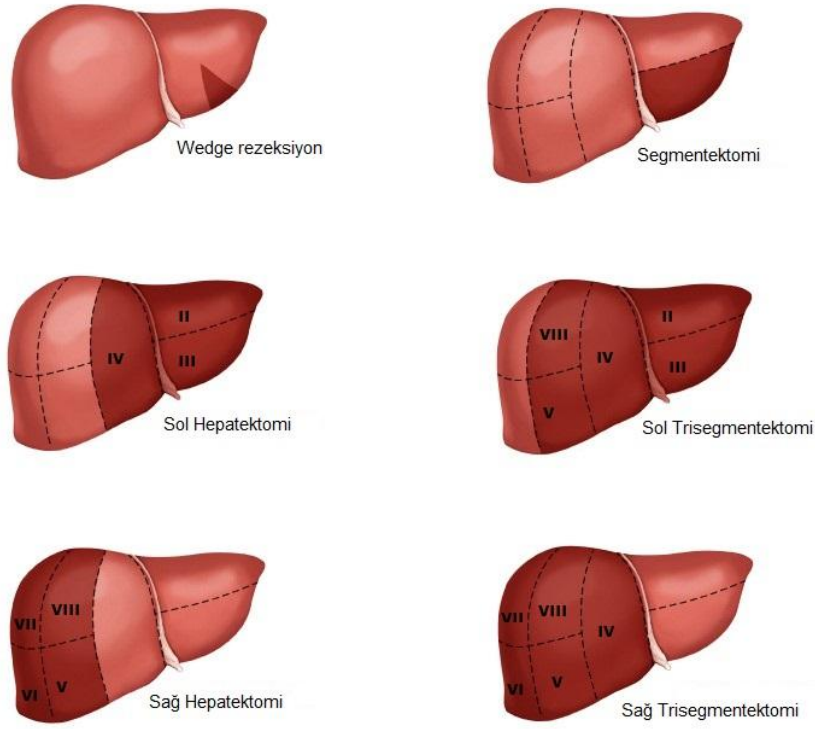
Karaciğer rezeksiyonu için perioperatif sonuçlar, karaciğerin segmental anatomisinden faydalanan daha iyi cerrahi teknikler, kanamanın kontrolüne yönelik geliştirilmiş teknikler ve gelişmiş yoğun bakım nedeniyle iyileşmiştir. Yüksek hacimli merkezlerde özel olarak eğitilmiş hepatobiliyer cerrahlar tarafından yapılan karaciğer rezeksiyonları daha iyi sonuçlarla ilişkilidir(63, 64).

İyileşen perioperatif sonuçlar ve uzun süreli sağkalım nedeniyle, anatomik olmayan rezeksiyon yerine anatomik rezeksiyon tercih edilebilir(65-67). Bununla birlikte, anatomik rezeksiyon, siroz hastalarında olduğu gibi, geride kalacak olan karaciğer hacminin yetersizliğine neden olacaksa, anatomik olmayan rezeksiyonlar gerekebilir.

2.1.1.12.1.1. Karaciğer Rezeksiyon Terminolojisi

Karaciğer anatomisi hakkında artan bilgiler intraoperatif kan kaybının azalmasını sağlamıştır. Avustralya Brisbane'de 2000 yılında yapılan Hepato-Pankreatobiliyer Derneği Kongresinde ortak bir terminoloji sunulmuştur(68).

Bu terminolojide non anatomik ve anatomik olarak iki rezeksiyon şekli belirtilmiştir. Non anatomik rezeksiyon, wedge rezeksiyon ve metastazektomi olarak tanımlanmıştır. Anatomik rezeksiyonda ise;segment 5-6-7-8 rezeksiyonu sağ hepatektomi / sağ hemihepatektomi, segment 2-3-4 rezeksiyonu sol hepatektomi / sol hemihepatektomi, segment 4-5-6-7-8 rezeksiyonu sağ trisegmentektomi/ genişletilmiş sağ hepatektomi, segment 2-3-4-5-8 rezeksiyonu sol trisegmentektomi / genişletilmiş sol hepatektomi, segment 2-3 rezeksiyonu sol lateral seksiyonektomi / bisegmentektomi, segment 6-7 rezeksiyonu sağ posterior seksiyonektomi, segment 1 rezeksiyonu kaudat lobektomi/ segmentektomi olarak tanımlanmıştır(Şekil 2).



Şekil 2. Karaciğer Rezeksiyon Terminolojisi

2.1.1.12.1.2. Vasküler Oklüzyon Yöntemleri

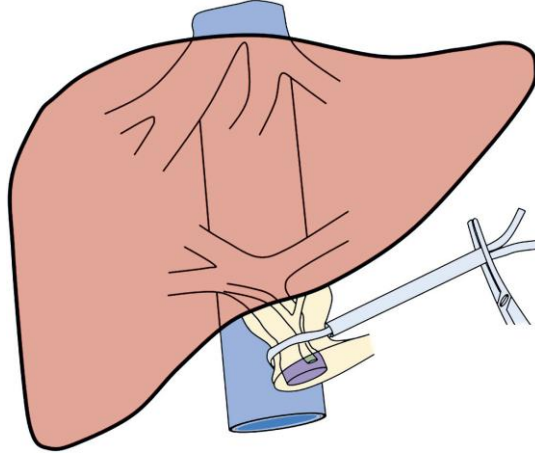
Vasküler oklüzyon yöntemleri karaciğer rezeksiyonu sırasında kan kaybını azaltma konusunda ilk uygulanan yöntemlerdir. Kan kaybını azaltmasının yanında karaciğer kan akımının kesilmesi ve sonrasında tekrar reperfüzyonun sağlanması sonucunda aynı zamanda “iskemi reperfüzyon hasarına” da neden olduğu anlaşılmıştır. Karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğunun ve yetersizliğinin ana nedenidir. Hücrede iskemiye bağlı zararlı etkilerin olmasıyla birlikte, daha büyük hasarın reperfüzyon sonrası olduğu gösterilmiştir(69).

Canlılığın devamı için anti-oksidan ve pro-oksidan dengesi mevcuttur. Pro-oksidanların artması oksidatif hasara yol açar. İskemi sırasında aktive olan karaciğer Kupffer hücreleri reaktif oksijen radikalleri ve sitokin salınımı ile endotel ve hepatosit hasarı yapar. İskemi reperfüzyon hasarında 2 aşama mevcuttur. Erken faz 2 saatten kısa sürer, oksidan stresin üretilmesi ile ilgilidir. Geç faz 6 ila 48 saat sonra meydana gelir. Nötrofillerin birikimi, sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi hasarın patogeneğinde rol oynar(70).

Normal karaciğer dokusu 1 saate kadar olan sıcak iske miyi tolere eder, ancak fibroz, steatoz, enflamatuvar süreç, vasküler ve biliyer hastalık iske miye toleransı azaltır. Son dönemde karaciğer rezeksiyonu sırasında kan kaybını azaltmaya yönelik işlemlerin gelişmesi nedeniyle vasküler oklüzyon yöntemlerini uygulamadan rezeksiyon yapmayı tercih eden cerrahlar da bulunmaktadır.

2.1.1.12.1.2.1. Pringle Manevrası (PM)

Karaciğer kan akımı 100 mililitre (ml) / dakika (dk) /100 gram (gr) karaciğer dokusu olacak şekilde kardiyak output un dörtte birini alır. Bu sebeple karaciğer cerrahisi ölümcül kanamalara yol açabilir. Porta hepatisin klemplenmesiyle karaciğere hepatik arter ve portal venden gelen kan akımı engellenmiş olur. Kolayca ve hızlı bir şekilde uygulanabilmektedir. Safra kesesi yapışıklıkları ayrılır, sağ gastrik pedikülün hasarlanması engellenerek pars flaccidadan küçük omentum açılır. Parmak ya da künt bir disektör ile Foramen Winslow' dan geçilerek hepatoduodenal ligaman askıya alınır. Umblikal tape uygulanarak oklüzyon tamamlanır (Şekil 3).



Şekil 3. Pringle Manevrası

Diseksiyon sırasında hepatoduodenal ligamanın lenf nodlarına ve aşırı sıkma ile hepatik arter ve safra yollarına hasar vermektan kaçınılmalıdır. Etkif oklüzyon için olası aksesuar hepatik arterler değerlendirilmeli, bulunması halinde oklüde edilmelidir.

1908 yılında Pringle tarafından porta hepatisin klemplenmesi tanımlanmış ve bu manevra kendi adıyla anılmaya başlanmıştır(71). Pringle'ın tanımladığı çalışmada 8 hastanın tamamı ameliyat sırasında ya da ameliyattan kısa bir süre sonra öldü. Hayvanlarda başarılı bir şekilde yöntemi uygulamasının ardından tekniği bir hastada başarıyla kullandı. Daha sonra yapılan randomize çalışmalar düşük kan kaybı ve replasmanı sonucunu sağladığını göstermiştir(72). İlk uygulamalarda 1 saat ya da daha uzun süre aralıksız olarak uygulanmıştır. İlk olarak travmaya bağlı kanamaları kontrol etmeye yönelik uygulansa da sonrasında elektif karaciğer rezeksiyonlarında güvenle kullanılmıştır. Karaciğer rezeksiyonlarında kan kaybını kontrol etmeye yönelik ilk ve oldukça etkili bir yöntemdir.

Pringle manevrasının aralıklı, selektif ve aralıklı selektif şeklinde uygulamaları vardır.

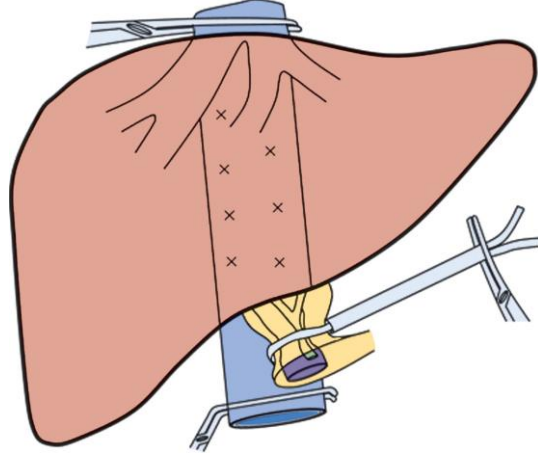
Aralıklı pringle manevrası (APM) iskemi reperfüzyon hasarını azaltmak için yapılmış bir PM modifikasyonudur. 15 dk oklüzyonun ardından 5-10dk reperfüzyon şeklinde yapılır. İskemi süresi 120dk'ya kadar uzatılabilir. İskemi reperfüzyon hasarının öneminin anlaşılması sonrası birçok cerrah tarafından devamlı PM yerine tercih edilmektedir.

Selektif pringle manevrasında (SPM) rezeke edilecek lobun hepatik arter ve portal venine oklüzyon uygulanır. Böylece diğer lob iskemiden korunmuş olur ancak her iki lob arasındaki vasküler yapıları kanama potansiyeli mevcuttur.

Aralıklı selektif pringle manevrası (ASPM) ise SPM' nın 15dk – 5dk prensibiyle aralıklı olarak uygulanmasıdır.

2.1.1.12.1.2.2. Total Vasküler Oklüzyon (TVO)

PM' nda karaciğer portal kan akımı azalsa da hepatik ven açık olması sebebiyle venöz ve parankimal kanama olabilir. VKİ basıncıyla doğrudan ilişkilidir. Hepatik vasküler oklüzyon ile karaciğere gelen ve karaciğerden çıkan kan akımı tamamen engellenmiş olur (Şekil 4). Yöntem ilk olarak 1966 yılında Heaney tarafından tanımlanmıştır(73).

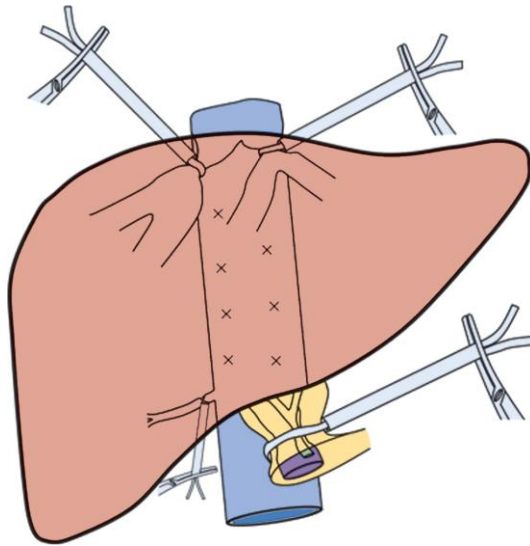


Şekil 4. TotalHepatik Vasküler Oklüzyon

1967 yılında Starzl tarafından ilk karaciğer naklinin yapılması üzerine TVO' un önemi ve kullanılabilirliği artmıştır. Elektif karaciğer rezeksiyonlarından çok karaciğer nakil ameliyatlarında kullanım alanı bulmuştur. Sistemik hemodinamiyi ciddi olarak etkileyen bir manevradır.

2.1.1.12.1.2.3. Selektif Total Vasküler Oklüzyon (STVO)

TVO' un sistemik hemodinami üzerine etkisini ortadan kaldırmak amacıyla VKİ klemlenmeden karaciğer venöz akışının engellenmesidir. Hepatik venler diske edilerek VKİ' a dökülmeden klemlenir (Şekil 5).



Şekil 5. Selektif Hepatik Vasküler Oklüzyon

Diseksiyon sırasında iyatrojenik yaralanmayla abondan kanama riski mevcuttur. Bu nedenle diseksiyon öncesinde karaciğer inferior ve süperiorundan VKİ'un dönülerek askıya alınması önerilmektedir. VKİ'a dökülen retrohepatik venler kanamaya neden olabilir. Bunların diseke edilerek klempenmesi veya ligasyonu sağlanmalıdır. Karaciğer nakil ameliyatlarında sıklıkla kullanılan yöntemdir.

2.1.1.12.2. Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA, radyofrekans termal enerjinin lezyona lokal olarak uygulanmasını içerir; yüksek frekanslı alternatif akım, bir elektrotun ucundan o elektrodu çevreleyen dokuya hareket eder. Doku içindeki iyonlar, alternatif akımın yönündeki değişikliği izlemeye çalıştığında, hareketleri dokunun sürtünme ısınmasına neden olur. Doku içindeki sıcaklık 60°C'nin üzerine çıktığında, hücreler ölmeye başlar ve elektrotu saran bir nekroz bölgesi oluşur. RFA, HSK için rezektabilite kriterlerini karşılamayan ve yine de yalnızca karaciğer hastalığının varlığına dayanarak karaciğere yönelik bir prosedür için aday olan hastalar için makul bir seçenektir. RFA'nın düşünülmemesi gereken mutlak bir tümör boyutu bulunmamasına rağmen, en iyi sonuçlar çapı <4 cm olan tek tümörlü hastalardadır. Siroz hastalarında, bazı klinisyenler RFA'yı sadece Child Pugh sınıf A veya B olanlarla sınırlar. RFA ayrıca karaciğer transplantasyonunu bekleyen hastalarda "köprü" tedavisi olarak da kullanılmıştır. RFA anatomik kaygılar nedeniyle uygun olmayabilir (karaciğer kubbesinde yerleşimli lezyonlar, safra kesesi yakınındaki lezyonlar, ısı alıcı etkisine bağlı olarak vasküler yapıların yakınındaki lezyonlar).

Potansiyel olarak rezeke edilebilir HSK'li hastalar için cerrahi rezeksiyona göre RFA'nın yararı tartışmalıdır. Bu konu, Çin ve Hong Kong'da yürütülen ve çoğu RFA'nın hepatik rezeksiyondan daha üstün olmadığı sonucuna varılan birçok randomize çalışmada ele alınmıştır. Bu çalışmaların dördünün 2017 Cochrane analizi, rezeksiyonun RFA'dan anlamlı olarak üstün olmadığı ancak kanıtların kalitesinin düşük olduğu sonucuna varmıştır(74).

Bu verilere rağmen, çoğu klinisyen, küçük tümörler için bile uygunsa, ameliyatın tercih edilebilir olduğunu düşünmektedir.

2.1.1.12.3. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

TAKE, lokal ablasyona uygun olmayan, ana veya lobar portal ven trombüsü olmayan, büyük unrezektabl veya multifokal hepatosellüler karsinomu olan hastalar için uygun bir seçenektir. TAKE ayrıca karaciğer nakli bekleyen hastalarda köprüleyici bir manevra olarak da kullanılır. Rezeksiyon için aday olan çoğu hasta için preoperatif TAKE belirtilmemiştir. Bununla birlikte, özellikle sağ taraflı bir lezyon için majör bir karaciğer rezeksiyonu planlanıyorsa, TAKE portal ven embolizasyonundan (PVE) önce tamamlayıcı bir prosedür olabilir. Tümör kan akımının kesilmesi ve iskemiye neden olan partikül embolizasyonu, hem unrezektabl hem de tekrarlayan HSK'nin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır(75).

TAKE işlemi femoral arterden girilerek selektif olarak hepatic arterin kateterize edilmesi esasına dayanır. Tümörü besleyen arter kateterize edildikten sonra iyodize yağ (Lipiodol) ile kemoterapik (Mitomycin ,gemcitabine, mitomycin+gemcitabine) maddenin karıştırılarak emülsiyon halinde hepatic artere verilir.

TAKE ile kemoterapik ajanın sistemik etkisinin minimum olmasının yanında, tümör ilaç etkileşiminin yirmi kat daha fazla olması sağlanabilmektedir. Normal karaciğer dokusunun iyodize yağı ve kemoterapikleri 7-15 günde bırakmasına karşılık, tümör dokusunda seçici ve daha uzun süre kalması TAKE tedavisini ön plana çıkarmıştır.

2.1.1.12.4. Mikrodalga Ablasyon

Mikrodalga ablasyonu termal bir ablasyon tekniği olup, tümörde koagülasyon nekrozu oluşturmak için kullanılır.

Sistem jeneratör ve jeneratöre bağlı bir monopolar elektrottan oluşur. Kullanılan dalga frekansı elektromanyetik spektrumda radyofrekans dalgalarının üstünde yer alır (915-2540 Megahertz). Kullanılan dalgalar yüksek frekanslı olduğundan elektrodun yaydığı enerji fazla olmakta ve daha geniş alana, daha kısa

sürede etki edebilmektedir. Daha az ağırlı olması da yöntemin bir diğeri avantajıdır. Sistemin etkinliği RFA ile benzer bulunmuştur(76).

2.1.1.12.5.Kriyoablasyon

Yüksek basınçta depolanan argon gazı aracılığı ile probda ani sıcaklık düşmesi(-160°C) ve dokuların donması esasına göre çalışır. Ani donma dokularda buz kristalleri oluşturarak, öncelikle organel hasarını, sonrasında da geri dönüşümsüz hücre hasarını tetikler. Ani dondurma işlemi, etkinliği artırmak amacıyla, iki siklus şeklinde uygulanır. İşlem esnasında donmuş ablasyon zonu (iceball) görüntülenebilir. Ana vasküler yapılara yakın yerleşimli lezyonların tedavisinde güvenle kullanılabilir. İşlemin en önemli dezavantajı, kanama riskinin diğeri ablasyon yöntemlerine göre fazla olmasıdır. Etkinliğinin RFA'ya göre daha düşük olduğu düşünülse de son yapılan çalışmalarda benzer olduğu vurgulanmıştır(77). Kriyoablasyon 1980 ve 1990'ların sonlarında karaciğeri tümörlerinin ablasyonu için kullanılmış olsa da çoğu merkez bu yaklaşımı terkederek yerine daha az yan etki ve kullanım kolaylığı nedeni ile RFA'yı tercih etmiştir.

2.1.1.12.6.Perkütan Etanol/Asetik Asit Enjeksiyonu

Perkütan etanol enjeksiyonunun küçük HSK'ler için güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir.Lokal anestezi altında, ince bir iğne (21 Gauge) ile görüntüleme (USG veya BT) eşliğinde lezyona girilir ve hesaplanan hacimde%95'lik etanol enjekte edilir. Etanoldifüzyon ile hücre içine geçer ve protein denatürasyonuna neden olarak hücre ölümünü sağlar. RFA'ya göre daha ucuz ve basit bir yöntemdir. Ancak yöntemin küçük lezyonlarda uygulanma zorluğu ve intratümoral septalar nedeni ile etanolün tümör dokusuna homojen yayılamaması gibi dezavantajları bulunmaktadır. RFA ile karşılaştırıldığında lokal nüks oranı daha yüksektir(78).

Asetik asit ablasyonda kullanılabilen bir diğeri maddedir. Perkütan etanole benzer bir yöntemdir.Ancak asetik asit ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

2.1.1.12.7. Sistemik Tedavi

İleri evreportal invazyonu olan, lenf nodu veya uzak metastazı olan, diğer tedavi seçenekleri için uygun olmayan, performans durumu sistemik tedavi için uygun (PS 1-2) olan HSK hastaları için sistemik terapi bir seçenektir.

2008 yılına kadar, ileri evre HSK'li hastalar veya lokal tedavileri başarısız olanlar için etkili bir tedavi mevcut değildi. Bununla birlikte, moleküler olarak hedeflenen ajanlar sorafenib ve regorafenib'in tek başına destekleyici tedavi ile karşılaştırıldığında sağ kalımı arttırdığını gösteren veriler ortaya çıkmıştır. Daha sonra, bir immün kontrol noktası inhibitörüolan programlanmış hücre ölümü 1 reseptörünü (PD-1) hedefleyen ve tümör hücresine yönelik T hücresi immün aktivitesini geri kazandıran insan monoklonal antikoru olan nivolumab ve tirozinkinaz inhibitörü / vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü levatinib gibi ajanlar ikincil bir sağ kalım yararı göstermiştir. Bu sonuçlar ileri evre HSK için tedavi protokolünü değiştirmiştir.

İlk olarak 2007'de rapor edilen çok uluslurandomize SHARP çalışması, ileri evre HSK hastalarında sadece destekleyici bakıma göresorafenibistatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım göstermiştir. Asyalı hastalarda da sağkalım yararı gösterilmiştir. Bu sonuçlar sorafenib monoterapisini ileri evre HSK için yeni bir standart sistemik tedavi olarak belirledi ve Amerika Birleşik Devletleri'nde rezeke edilemeyen HSK'nin birinci basamak tedavisinde sorafenib'in onaylanması için temel oluşturdu.

2.1.1.12.8. Karaciğer Nakli

HSK için potansiyel olarak küratif tedavi seçenekleri rezeksiyon ve karaciğer naklidir. Karaciğer rezeksiyonu için aday olmayan hastalar arasında, bazıları potansiyel olarak küratif karaciğer nakli için adaylardır. Ne yazık ki, hastaların çoğu, tümör boyutu, altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu ve donör organ eksikliği nedeniyle, rezeksiyon veya transplantasyon için uygun değildir. Bu, lokal tümör

ablasyonu dahil olmak üzere, HSKtedavisi için birçok başka tedavinin ve kombinasyonun gelişmesine yol açmıştır

HSK tedavisi için karaciğer nakli çekicidir çünkü yeni lezyonların gelişimi için risk altında kalan sirozlu karaciğerin ve malign tümörün rezeksiyonu sağlanmış olur. Ancak, lokal unrezeke tabl HSK hastalarında transplantasyon ile ilgili erken sonuçlar hayal kırıklığı yarattı. Kabul edilemez 90 günlük mortalite oranları, hastaların % 80'in üzerinde tümör nüksü ve malign olmayan hastalık için transplantasyon yapılan hastaların çok altında olan uzun süreli sağkalım oranlarının tümü hastalığın ileri doğasını yansıtıyordu.

HSK için transplantasyon felsefesindeki bir değişiklik, eksplante edilmiş karaciğerlerde rastlantısal olarak bulunan HSK'nin, karaciğerleri malignite içermeyen hastalarla karşılaştırıldığında diğer durumlarda karaciğer nakli yapılan hastaların sağkalımını olumsuz yönde etkilemediğini ortaya koydu(79). Ayrıca, artan sayıda retrospektif çalışma, karaciğer naklinin, dikkatli bir şekilde seçilmiş hasta alt gruplarında alternatif tedavilerden daha etkili olduğunu göstermiştir.

Rezeksiyon için aday olmayan lokalize hepatosellüler karsinomlu hastalar için ortotopik karaciğer transplantasyonu uygun bir stratejidir. Bu kriterler kesin olarak uygulandığında, 5cm'den küçük tek lezyonu olan, her biri 3 cm'den büyük olmayan üç ayrı lezyona kadar lezyonu olan, gros vasküler invazyon kanıtı olmayan, bölgesel nodal veya ekstrahepatik uzak metastazı olmayan beş yıllık sağkalım oranları %75 veya daha yüksek bir seviyeye ulaşılabilir. Bu kriterler Milan kriterleri olarak bilinmekte ve karaciğer transplantasyonu için HSK'li hastaların seçiminde dünya çapında yaygın olarak uygulanmaktadır(59). Bazı ülkeler ve kuruluşlar, örneğin Avustralya ve Yeni Zelanda Organ Nakli Topluluğu Milan kriterleri yerine California Üniversitesi San Francisco Kriterlerini (USFC) kullanmaktadır. USFC kriterleri en büyük 6,5cm tek lezyonu olan, her biri 4,5cm'den büyük olmayan üç ayrı lezyona kadar lezyonu olan, toplam tümör çapı 8cm'den küçük olan lezyonlar olarak tanımlanmaktadır.

HSK için ortotopik karaciğer transplantasyonu (OLT) yapılan seçilmiş hastalarda genel sağkalım, malign olmayan nedenler için OLT yapılan hastaların sağkalımına benzer veya sadece çok küçük bir farkla daha kötüdür.

Transplantasyon için aday hastalarda ekstrahepatik evreleme yapılırken, toraks BT, abdomen ve pelvis MRI, Kemik taraması kullanılmalıdır(80).

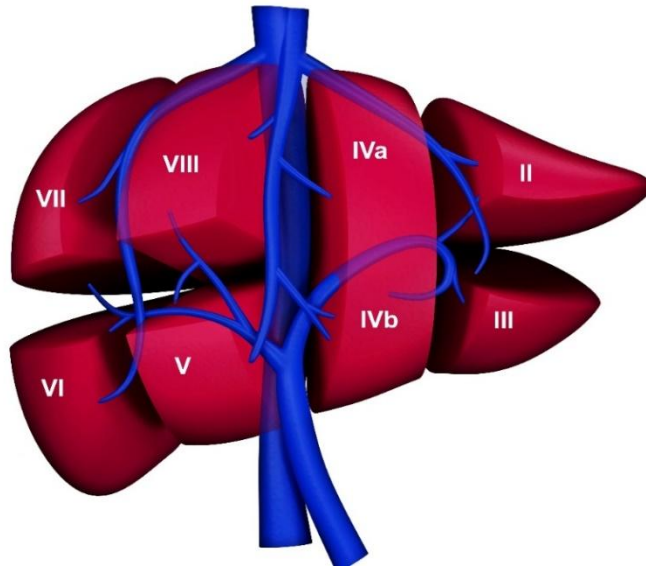
2.2.Karaciğerin Cerrahi Anatomisi

Yaklaşık 1500gr ağırlığındaki karaciğer vücudun en büyük organıdır. Glisson kapsülü olarak da bilinen fibröz kılıf ile sarılmıştır. Karaciğer bazı ligamentler ile bulunduğu yerde sabitlenir. Ligamentum rotundum (Ligamentum teres hepatis) oblitere umbilikal ven kalıntısıdır ve falsiform ligamentin ön kenarı hizasından karaciğer hilusuna sol tarafından girer ve karaciğeri karın ön duvarına asar ve aynı zamanda sol lateral ve sol mediyal segmentleri umbilikal fissür boyunca ayırır. Kaudat lob ile sol lateral segment arasındaki derin planda, oblitere duktus venosus olan fibröz ligamentum venosum bulunur. Sağ ve sol trianguler ligamentler karaciğerin her iki tarafını diyaframa sabitlerler. Trianguler ligamentlerden çıkan ve karaciğerin anterioru boyunca seyreden ligamentler koroner ligamentlerdir.Sağ koroner ligament aynı zamanda karaciğeri sağ retroperitona sabitler. Bu ligamentler (round, falsiform, trianguler ve koroner) hepatik rezeksiyonu kolaylaştırmak amacıyla karaciğeri tamamen serbestleştirmek için avasküler bir planda kesilebilirler. Karaciğer safra kesesi yatağının tam solunda, gastrohepatik ve hepatodoudenal ligamentler aracılığı ile merkezde tutunur. Hepatodoudenal ligament porta hepatis olarak da bilinir ve, hepatik arter ve portal ven ve koledoku içerir. Porta hepatisin sağ tarafında ve dorsalinde epiloik foramen olarak da bilinen foramen Winslow bulunur. Bu geçiş Pringle manevrası ile hepatodoudenal ligament klempe edildiğinde karaciğere olan tüm kan akımının kontrol edilmesine imkan sağlar.

2.2.1.Karaciğerin Lober ve Segmenter Anatomisi

Karaciğer safra kesesi yatağından Vena Cava Inferior (VKİ)'a uzanan Cantlie çizgisi olarak bilinen plan ile kabaca sağ ve sol lob olarak ikiye bölünmüştür (81).Sağ lob genel olarak karaciğer hacminin %60-70'ini oluşturur. Geri kalanını da sol lob ve kaudat lob oluşturur. Kaudat lob VKİ'nin sol ve anteriorunda yer alır ve 3 alt segment içerir; Spiegel lobu, parakaval kısım ve kaudat proses(82). Falsiform

ligament sağ ve sol lobu ikiye ayırmaz, ancak sol lateral segmenti sol medial segmentten ayırır. 1950'lerin başında Fransız bir cerrah ve anatomist olan Couinaud tarafından yapılan çalışmalar karaciğer anatomisini anlamamıza büyük katkı sağlamıştır. Couinaud segment I olan kaudat lobdan başlayarak, karaciğeri saat yönünde 8 segmente ayırarak numaralandırmıştır(83) (Şekil 6). Segment II ve III sol lateral segmenti oluşturur, segment IV sol medial segmenttir. Böylelikle sol lob, sol lateral segment (Couinaud'ın segment II ve III'ü) ve sol medial segment (segment IV)'den oluşmaktadır. Segment IV segment IVA ve segment IVB olarak iki alt segmente ayrılır. Segment IVA diyaframın hemen altında, segment IVB daha aşağıda ve safra kesesi yatağına bitişiktir. Sağ lobu segment V, VI, VII ve VIII oluşturur. Segment VI ve VII sağ posterior lobu, segment V ve VIII sağ anterior lobu oluşturur.

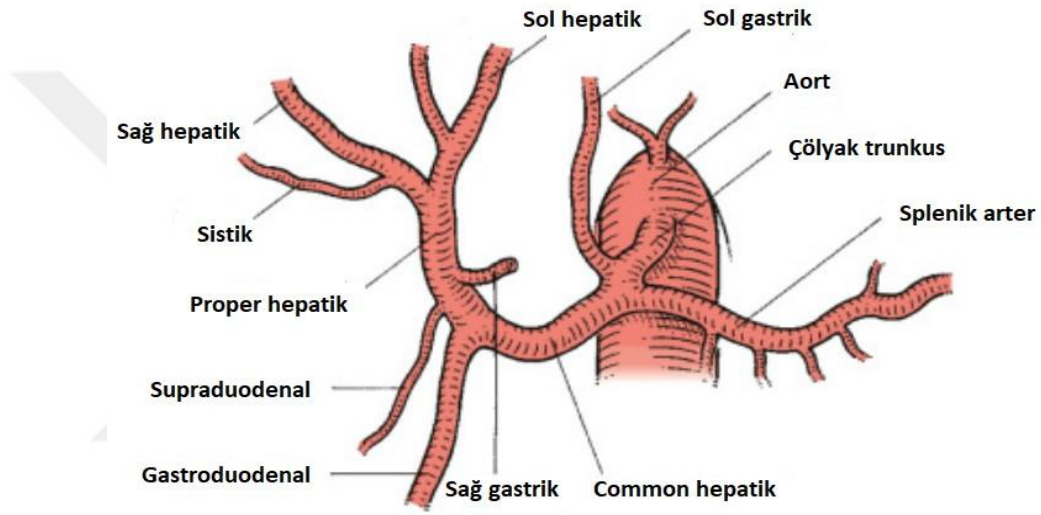


Şekil 6.Karaciğer Segmenter Anatomisi

Buna ek olarak fonksiyonel anatom, hepatik venlerin dağılımına göre de Bismuth tarafından sınıflandırılmıştır. Üç hepatik ven ilgili fissürde ilerler ve karaciğeri dört sektöre böler (84). Sağ hepatik venler sağ fissür boyunca ilerler ve sağ posterolateral sektörü sağ anterolateral segmentten ayırır. Ana fissür orta hepatik veni içerir ve sağ ve sol karaciğeri ayırır. Sol fissür sol posterolateral ve sol anterolateral segmentleri birbirinden ayırır.

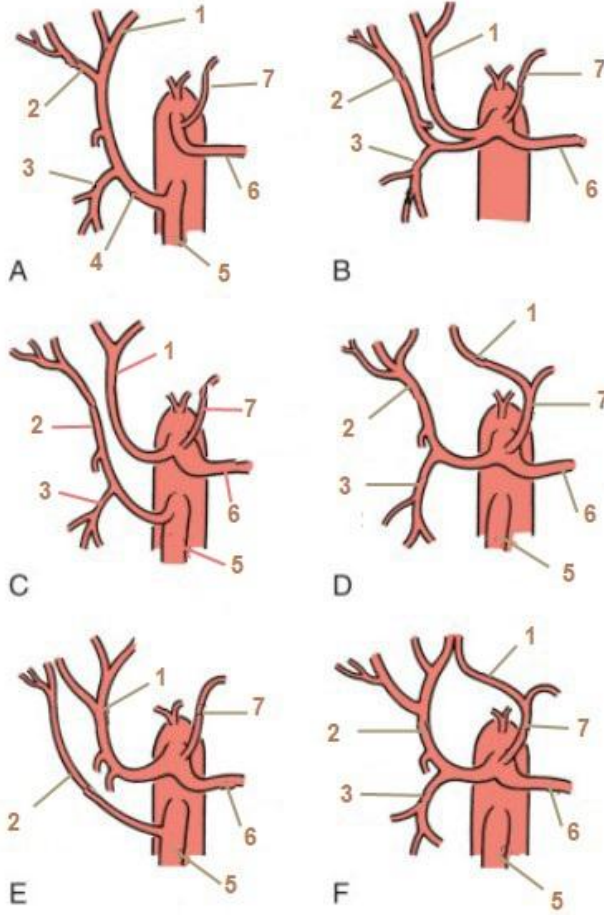
2.2.2.Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Karaciğer kan akımını portal ven ve hepatik arterden sağlar. Kan akımının %75'ini portal ven, %25'ini hepatik arter sağlar. Hepatik arter çölyak trunkustan orijin alır. Ortak hepatik arter gastroduodenal arter ve arteria hepatica propria olarak ayrılır. Sağ gastrik arter genellikle arteria hepatica propria'dan orjin alır fakat bazen değişiklik gösterebilir. Arteria hepatica propria, sağ ve sol hepatic arter olarak ayrılır. Bu anatomi vakaların sadece %76'sında bu şekilde olup, %24'ünde değişik anatomik varyasyonlar görülebilir(Şekil 7).



Şekil 7.Hepatik Arter Tipik Anatomisi

Sık görülen varyasyonlar olarak, sağ hepatic arter yaklaşım %10-15 oranında, yer değiştirmiş (replaced) veya aksesuar olarak superior mezenterik arterden (SMA) çıkmaktadır(Şekil 8C, 8E). Aksesuar ya da replace sağ hepatic arter olduğunda, portal venin arkasına doğru gider ve karaciğer parankimine girmeden sağa laterale doğru pozisyon alır. Bu varyasyonlar preoperatif dönemde BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile değerlendirilebilir. Vakaların yaklaşık %3-10'unda sol gastrik arterden çıkan ve umbilikal fissürün tabanında hilar plate'e girmeden önce, kaudat lobun önünde gastrohepatik ligamentte oblik olarak giden replace ya da aksesuar sol hepatic arter bulunur (Şekil 8D, 8F). Sağ ve sol hepatic arterin tek tek ve birlikte oluşturduğu diğer varyasyonlar her biri %1-2 oranında nadir olarak görülmüştür(Şekil 8) (85).



1. sol hepatic arter
2. sağ hepatic arter
3. gastroduodenal arter
4. common hepatic arter
5. superior mezenterik arter
6. splenik arter
7. sol gastrik arter

A: Ana hepatic arter SMA dan köken almış, gastroduodenal arter ana hepatic arterden köken almış.

B: Sol hepatic arter ana hepatic arterden erken ayrılmış, gastroduodenal arter sağ hepatic arterden köken almış.

C: Sağ hepatic arter SMA dan köken almış, gastroduodenal arter sağ hepatic arterden köken almış, sol hepatic arter çölyak trunkustan köken almış

D: Sol hepatic arter sol gastrik arterden köken almış.

E: Aberran Sağ hepatic arter SMA dan köken almış, çölyak trunkustan çıkan ana hepatic arterden gastroduodenal arter ayrılmış, arteria hepatica sağ ve sol dallara ayrılmış.

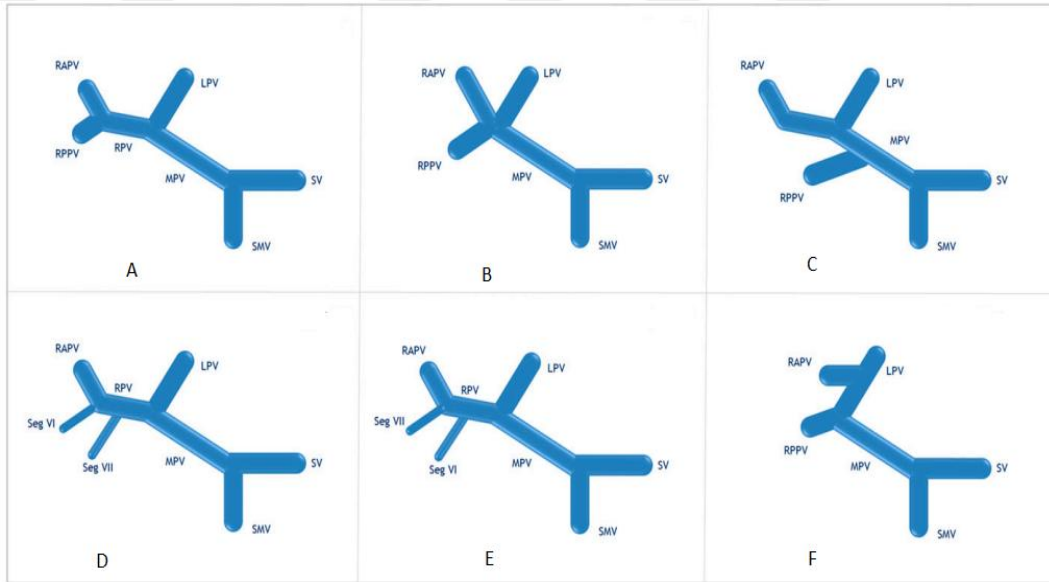
F: Aberran sol hepatic arter sol gastrik arterden köken almış.

Şekil 8.Hepatic Arter Varyasyonları

Sağ hepatic arter %88 oranında koledokun altından ve derinden seyrederek, %12 olguda koledoku önden çaprazlar. Sistik arter Calot üçgeninde genelde sağ hepatic arterden çıkar.

Portal ven süperior mezenterik ven ile splenik venin birleşmesi ile oluşur. Çoğunlukla bu birleşmeden önce inferior mezenterik ven splenik vene drene olur. Ana portal ven sağ ve sol dallarına ayrılmadan önce porta hepatisi geçer. Sol portal ven genellikle karaciğerin dışında sola doğru keskin bir şekilde dönerek ana portal venden ayrılır, sol mediyal segmentin kan akımını sağlayan segment IV bantlarına ve sol lateral segmente segment II ve III dallarını vermek üzere bölünür. Sağ portal venin dallara ayrılması genellikle hilusta üst seviyede, parankime çok yakın ya da parankim içerisinde olur.

Toplumun %20-35'inde portal ven trifurkasyonu ya da sağ anterior lobun kanlanmasını sağlayan sol portal venden çıkan aberran dalın görüldüğü aberran portal venöz anatomi bulunabilir. En sık görülen varyasyon olan trifurkasyonda sağ anterior, sağ posterior ve sol portal ven üç dal olarak ayrılır(86). Daha nadir görülen varyasyonlarda portal ven duplikasyonu görülebilir. Ana portal venden erken ayrılan sağ portal ven de görülebilir(Şekil 9).Sağ anterior portal venin sağ posterior portal venden sonra ana portal venden ayrılması durumunda sağ posterior portal ven sağ portal ven olarak değerlendirilebilir ve olası yaralanmaya sebep olabilir.Sol portal venin ekstrahepatik dal vermediği durumlar izlenebilir. Nadir görülen bu durumda sağ portal ven intrahepatik seyirinin ardından distal dalları ile sol lobu besler(87).



A: Tipik portal ven anatomisi

B: Portal ven trifurkasyonu

C: Sağ posterior portal venin ekstrahepatik ana portal venden ayrılması

D: Sağ anterior portal venin sağ posteriorun ardından dallanması, sağ posterior portal venin önce segment 7, sonra segment 6 ya dal vermesi

E: Sağ anterior portal venin sağ posteriorun ardından dallanması, sağ posterior portal venin önce segment 6, sonra segment 7 ye dal vermesi

F: Sağ anterior portal venin sol portal venden ayrılması

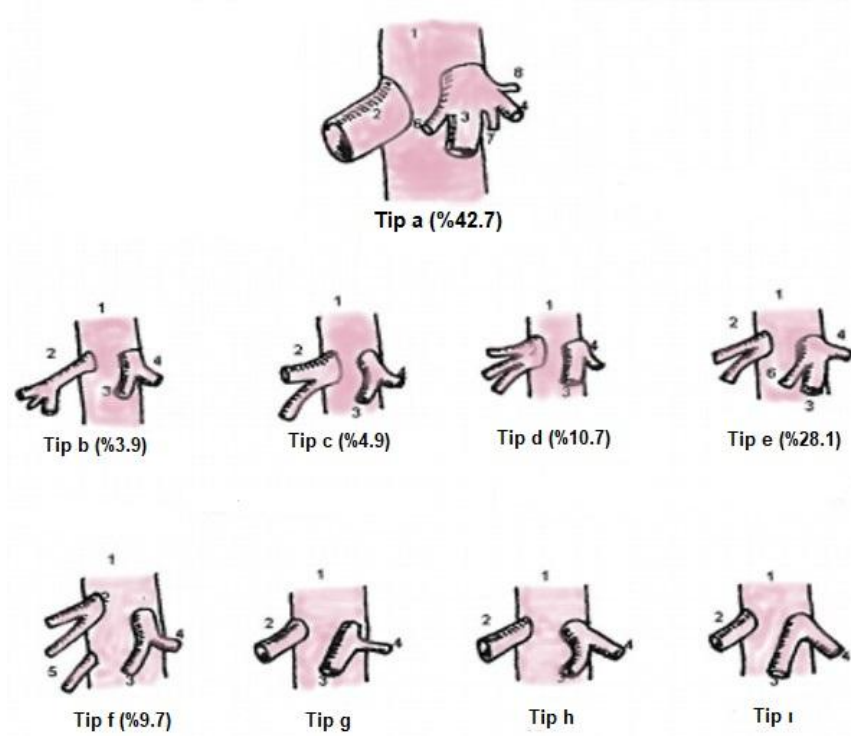
SV: splenik ven, SMV: süperior mezeenterik ven, MPV: ana portal ven, LPV: sol portal ven, RPV: sağ portal ven, RAPV: sağ anterior portal ven, RPPV: sağ posterior portal ven.

Şekil 9. Tipik Portal Ven Anatomisi ve Varyasyonları

Portal ven, mide, pankreas, dalak, ince barsak ve kolonun çok büyük bir kısmının venöz dönüşünü, sistemik dolaşıma karışmadan drene eder. Sağlıklı kişilerde portal ven basıncı 3-5mmHg seviyesindedir, portal hipertansiyonda basınç 20-30mmHg seviyesine yükselebilir. Portal ven kapaksızdır. Ana portal venin başka bir dalı süperior pankreatikodoudenal vendir.

Karaciğerden oblik olarak geçen üç adet hepatik ven mevcuttur. Sağ hepatik ven segment V'den segment VIII'e kadar olan kısımları drene eder, sol hepatik ven segment II ve segment III'ü drene eder, orta hepatik ven ise segment IV, V ve VIII'i drene eder. Kaudat lobun drenajı ise doğrudan vena cava inferioradır. Ayrıca karaciğerden doğrudan VKİ'ye drene olan birkaç küçük, kısa hepatik ven olabilir. Orta ve sol hepatik ven %95 olguda VKİ'ye girmeden birleşirken, sağ hepatik ven VKİ'ye ayrı olarak girer. %15-20 olguda hepatokaval ligament içerisinde seyreden geniş aksesuar inferior sağ hepatik ven bulunabilir.

Hepatik venöz yapıların özellikle VKİ ile ilişkileri çeşitli varyasyonlar içermektedir. Broelsch 1993 yılında dokuz farklı varyasyon üzerinden sınıflama yapmış ve görülme oranlarını belirtmiştir(Şekil 10). Frenik venlerin, retrohepatik venlerin VKİ'ye drenajı varyasyonlar göstermektedir(88).

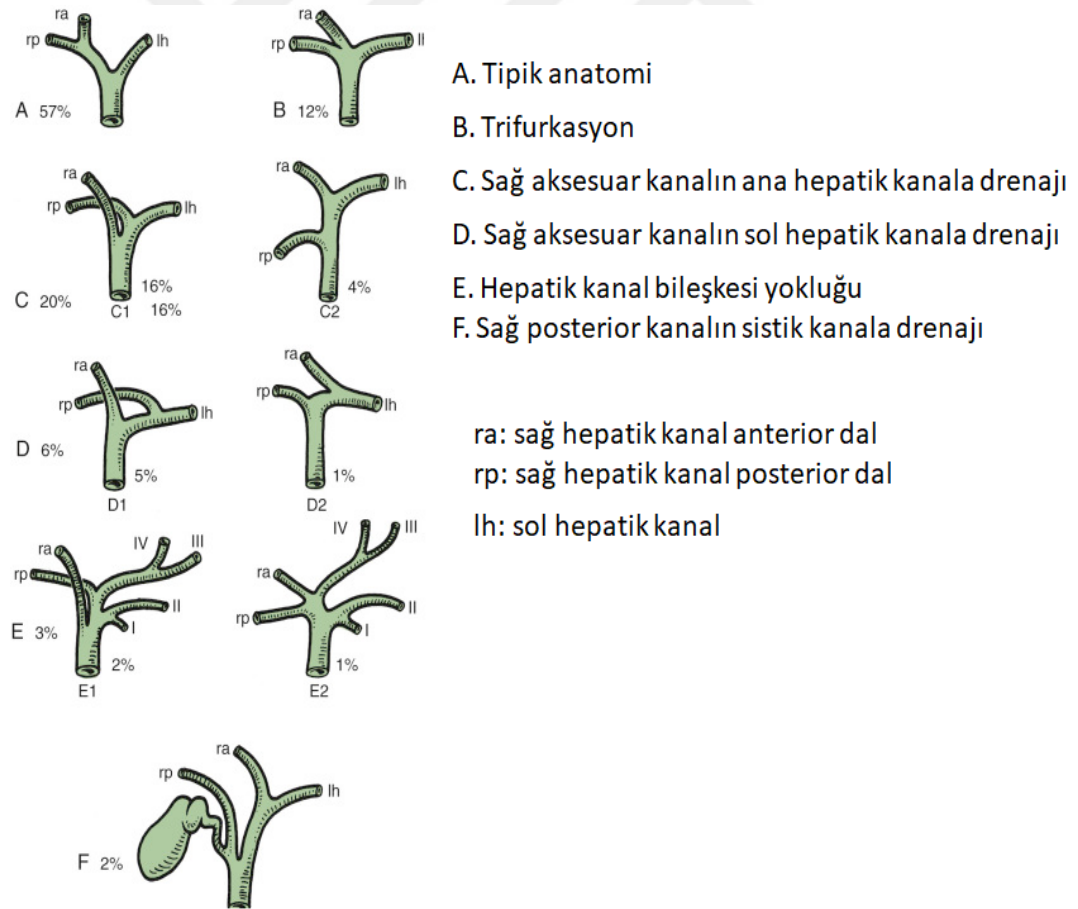


1:VKİ, 2:Süperior sağ hepatik ven, 3: Middle sağ hepatik ven, 4:Sol hepatik ven, 5:İnferior sağ

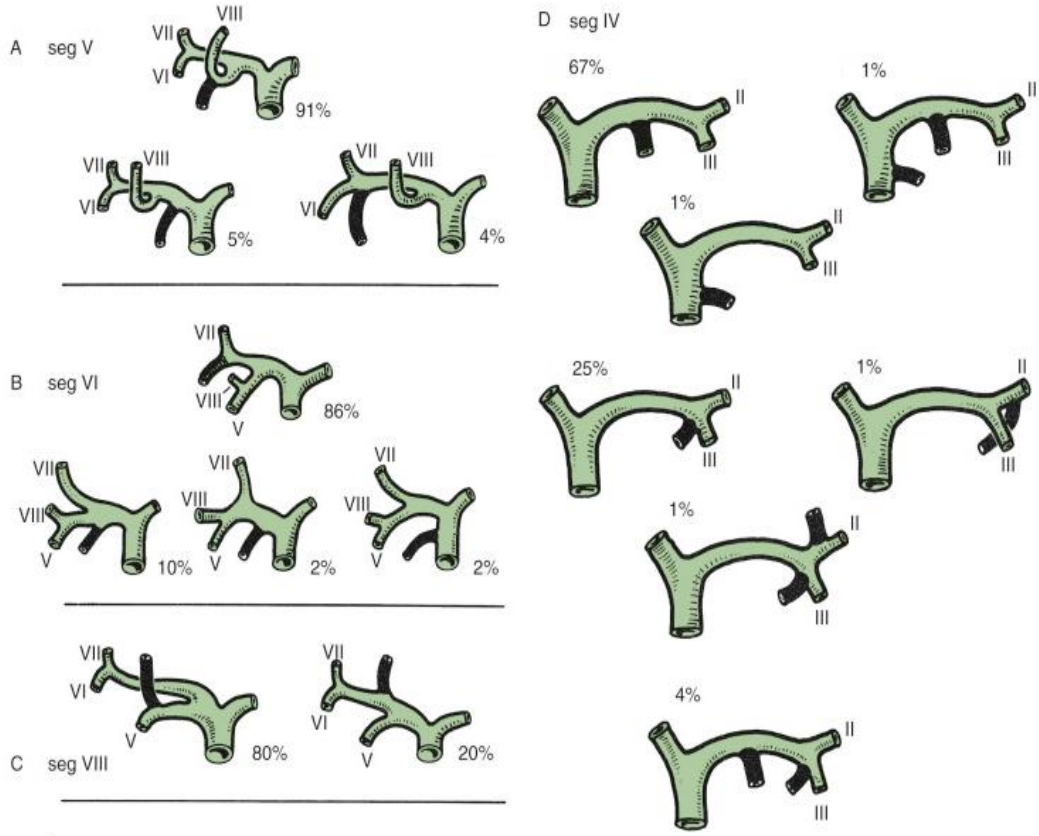
hepatik ven, 6:Aksesuar sağ hepatik ven, 7:Aksesuar median hepatik ven, 8:Aksesuar sol hepatik ven

Şekil 10. Broelsch'in Sınıflamasına Göre Hepatik Venlerin VKİ'a Drenaj Varyasyonları

Koledok, sistik kanalı vermesinin ardından hepatik kanal adını alır. Sağ anterior kanal karaciğer hilusundan karaciğere girerken, sağ posterior kanalsığ portal veninin arkasından geçer. Sol hepatik kanalın ekstrahepatik seyri daha uzundur. Tipik anatomide safra yollarının sağ ve sol olarak ayrılmasının ardından sağ kanal anterior ve posterior dallarına ayrılır. Safra yollarının %30-40 gibi yüksek oranlarda gözlenen varyasyonları bulunur. Ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları varyasyonları tanımlanmıştır (Şekil 11-12). En sık görülen varyasyon bifurkasyona ulaşmadan sağ anterior kanalın hepatik kanaldan çıkmasıdır. Karaciğer ve safra kesesi cerrahisinde yaralanmalardan korunmak için cerrah bu varyasyonlara hakim olmalıdır.



Şekil 11. Hepatik Kanal Bileşkesinin Varyasyonları(Görülme oranları ile birlikte verilmiştir)



Şekil 12. İntrahepatik Duktal Kanal Varyasyonları (Görülme oranları ile birlikte verilmiştir)

Karaciğerin parasempatik inervasyonu, posterior hepatic dalı veren sağ vagustan ve anterior hepatic dalı veren sağ vagustan gelir. Sempatik inervasyonu ise büyük torasik splanik sinirler ve çölyak gangliyonu içerir.

2.2.3. Karaciğerin Lenfatik Anatomisi

Lenf karaciğer içerisinde üretilir ve perisinüzoidal disse aralığı ve periportal Mall yarıkları aracılığıyla, koledok, hepatic arter, retropankreatik ve çölyak lenf nodları, hiler sistik kanal lenf nodları (Calot üçgeni nodu) gibi majör lenfatiklere drene olur. Hepatic lenf sıvısı daha yukarıda kardiyofrenik lenf nodlarına da drene olur.

3. MATERYAL METOD

2007 ile 2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde hepatoselüler karsinom tanısı ile takip edilen 102 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve BCLC kriterlerine göre sınıflandırıldı. Hastaların demografik, preoperatif, operatif ve postoperatif verileri toplanmış ve taburculuk sonrası poliklinik kontrolleri sırasında yapılan fizik muayene bulguları ile beraber kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 102 hasta Barcelona Kriterlerine göre; çok erken evre (Evre 0), erken evre (Evre A), ara evre (Evre B), ileri evre (Evre C), son evre (Evre D) olarak sınıflandırıldı.

Cinsiyet, yaş, vücut kitle endeksi, HBV pozitifliği, HCV pozitifliği, tümör sayısı, maksimum tümör boyutu, operasyon süresi, intraoperatif kanama miktarı (ml), operasyon süresi (dk), vasküler invazyon, cerrahinin büyüklüğü (majör ve minör cerrahi), hastalısız sağ kalım süresi ve yaşam süresi gibi parametreler değerlendirildi. Hastaların tedavi protokolünde sorafenib alıp almadıkları değerlendirildi.

Üç segment ve üzeri rezeksiyon yapılan cerrahiler majör cerrahi, üçten daha az sayıda segment rezeksiyonu yapılan cerrahiler minör cerrahi olarak değerlendirildi. Vasküler invazyon sadece rezeksiyon ve transplantasyon yapılan hastalarda patoloji sonuçları ile değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erdem Karabulut tarafından IBM SPSS Statistics ver. 23 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi (IBM Corp., Armonk, NY). Hastalısız ve genel sağkalım olasılıklarını tahmin etmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Grupların sağkalım süreleri arasında bir fark olup olmadığını incelemek için log-rank testi kullanıldı. Sağkalımla ilişkili risk faktörlerini belirlemek için Cox orantısal risk modeli kullanıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yapılan bu çalışmada direkt ya da dolaylı olarak herhangi bir ticari bağlantı, çalışma için maddi destek veren kurum bulunmamaktadır. Çalışmada herhangi bir ticari ürün ya da ilaç kullanılmamıştır.

Çalışmamız için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve kurul tarafından yapılan değerlendirme sonucunda etik kurul onayı alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya 2007 ile 2016 yılları arasında hepatoselüler karsinomtanısı ile takip edilen 102 hasta dahil edildi.

Bu hastaların 83'ü (%81,4) erkek, 19'u (%18,6) kadındı, erkek/kadın oranı 4.36 (83/19), yaş ortalaması 61,34±12,04, ortalama VKİ (Vücut kitle indeksi) 26.19 Kg/m² (17-39 Kg/m²) idi.23 hasta HCV, 51 hasta HBV, 5 hasta ise HBV ve HCV pozitif. Ortalama tümör boyutu 5,8 cm (0.8-20 cm) saptandı. 67 hastada tümör tek iken,35 hastada multisentrikti.83 hastada tümör sayısı <3 iken, 19 hastada tümör sayısı ≥3 idi, 34 hastada tümör boyutu ≤3cm iken 68 hastada tümör boyutu ≥3cm idi. Toplamda 25 hasta sorafenib tedavisi aldı.54 hastaya rezeksiyon yapıldı. Bu rezeksiyonların 37'si minör, 17'si majör rezeksiyondur. 4 hastaya kadaverik karaciğer transplantasyonu yapıldı. Ortalama ameliyat süresi 150,2dk (45-435), ortalama intraoperatif kanama miktarı 541,5ml (20-4000) olarak bulundu. Ameliyat yapılan hastaların 21'inde vasküler invazyon mevcuttu.

Çok erken evrede (evre 0) 4 hasta, erken evrede (evre A) 20 hasta, ara evrede (evre B) 35 hasta, ileri evrede (evre C) 38 hasta, son evrede (evre D) 5 hasta vardı.

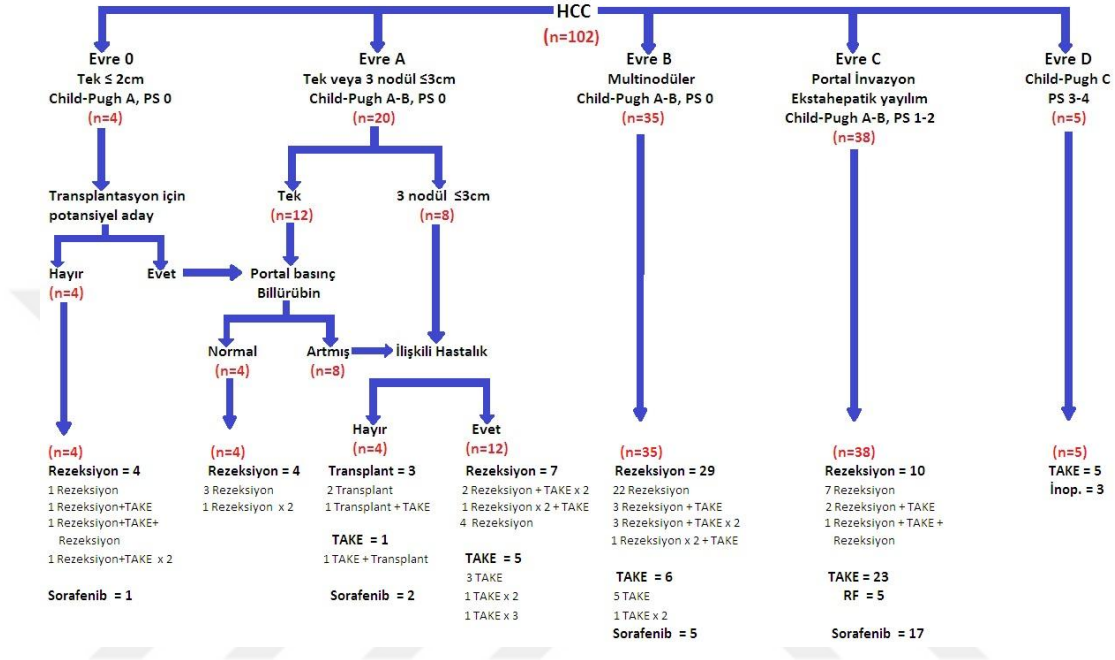
Evre 0 ve evre A'daki 24 hastanın 3'üne karaciğer nakli, 15'ine rezeksiyon, 6'sına TAKE yapıldı.Karaciğer nakli yapılan bir hastaya takiplerinde tümör saptanması nedeni ile TAKE işlemi uygulandı. Rezeksiyon yapılan 6 hastaya takiplerinde tümör saptanması nedeni ile TAKE işlemi uygulandı. Bu 6 hastanın 1 tanesine sonrasında rezeksiyon uygulandı.TAKE yapılan hastaların bir tanesine daha sonrasında karaciğer nakli yapıldı.3 hasta takiplerinde Sorafenib aldı.

Evre B'deki 35 hastanın 29'una rezeksiyon, 6'sına TAKE yapıldı.Rezeksiyon yapılan 6 hastaya takiplerinde tümör saptanması nedeni ile TAKE işlemi uygulandı, bir hastaya re-rezeksiyon sonrası TAKE işlemi uygulandı.5 hasta takiplerinde Sorafenib aldı.

Evre C'deki 38 hastanın 10'una rezeksiyon, 23'üne TAKE, 5'ine RFA yapıldı. Rezeksiyon yapılan 2 hastaya takiplerinde tümör saptanması nedeni ile

embolizasyon işlemi uygulandı, bir hastaya re-rezeksiyon sonrası TAKE işlemi uygulandı 17 hasta takiplerinde Sorafenib aldı.

Evre D'deki 5 hastanın 2'sine TAKE yapıldı, 3'ü inoperabil olarak değerlendirildi ve palyatif tedavi aldı (Şekil 13).



Şekil 13. HSK Tanısı ile Takip Edilen Hastalar

Genel sağ kalıma etkiyen faktörleri değerlendirmek için; yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi, HBV varlığı, HCV varlığı, tümör boyutunun ≤ 3cm olması, tümör boyutunun > 3cm olması, tümör sayısının < 3 olması, tümör sayısının ≥ 3 olması, BCLC 0-A evreleri, BCLC B evresi, BCLC C-D evresi, sorafenib tedavisi alıp almadığı gibi parametreler değerlendirildi. Tümör sayısının > 3 olması (p 0,000), HBV varlığı (p 0,004), BCLC C ve D evre olması (p 0,000) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Genel Sağ Kalıma Etkiyen Faktörler

Faktör	Sayı / Med (min.max.)	Ünivaryant analiz Hazard ratio (95% CI)P	Multivaryant analiz Hazard ratio(95%CI)P		
Yaş	61 (18-88)	1(0,98-1,0)	0,943		
Cinsiyet					
Erkek	83	1,08(0,54-2,14)	0,832		
Kadın	19				
BMI	26(17-39)	0,99 (0,93 - 1,06)	0,856		
HCV					
Var	28	1,25 (0,71 - 2,2)	0,445		
Yok	74				
HBV					
Var	56	0,57 (0,34 - 0,95)	0,031	0,44(0,25-0,78)	0,004
Yok	46				
Tümör boyutu					
≤ 3cm	34	2,5 (1,34 - 4,66)	0,004		
>3cm	68				
Tümör sayısı					
1-2	83	3,12 (1,71 - 5,72)	0,000	4,11(2,1- 0,04)	0,000
≥3	19				
Barcelona					
0+A	4+20	1			0,000
B	35	1.59 (0.66-3.85)	0.301		
C+D	38+5	5.13(2.19-12,01)	0,000	3,35(1,8-6,23)	
Sorafenib					
Aldı	25	1,59 (0,92 - 2,76)	0,096		
Almadı	77				

İstatistiksel olarak HBV pozitif olanlarda mortalite riski %56 oranında azalmaktadır, tümör sayısı 3 ve üzerinde olanlarda mortalite riski 4,1 kat artmaktadır, BCLC C ve D evresinde mortalite riski; BCLC 0 ve A evresine göre 5,1 kat, BCLC B evresine göre 3,3 kat artmıştır.

Hastalısız sağ kalım için yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi, HBV varlığı, HCV varlığı, tümör boyutunun ≤ 3cm olması, tümör boyutunun > 3cm olması, tümör sayısının < 3 olması, tümör sayısının ≥ 3 olması, BCLC 0-A evreleri, BCLC B evresi, BCLC C-D evresi, sorafenib tedavisi alıp almadığı gibi parametreler değerlendirildi. Tümör sayısının >3 olması (p 0,001), HBV varlığı (p 0,014), BCLC C ve D evre olması (p 0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo5).

Tablo 5. Hastaliksız Sağ Kalıma Etkiyen Faktörler

Faktör	Sayı / Med (min.max.)	Ünıvıyant analiz Hazard ratio (95% CI)P	Multıvıyant analiz Hazard ratio(95%CI)P		
Yaş	61 (18-88)	1(0,98-1,02)	0,779		
Cinsiyet					
Erkek	83	0,89 (0,45 - 1,76)	0,745		
Kadın	19				
BMI	26(17-39)	0,99 (0,92 - 1,05)	0,659		
HCV					
Var	28	1,07 (0,62 - 1,84)	0,811		
Yok	74				
HBV					
Var	56	0,64 (0,39 - 1,04)	0,071	0,52 (0,31 - 0,88)	0,014
Yok	46				
Tümör boyutu					
≤ 3cm	34	1,55 (0,91 - 2,65)	0,110		
>3cm	68				
Tümör sayısı					
1-2	83	2,26 (1,26 - 4,06)	0,007	2,9 (1,53 - 5,53)	0,001
≥3	19				
Barcelona					
0+A	4+20	1			
B	35	0,94 (0,44-1,99)	0,872		
C+D	38+5	2,66 (1,32-5,36)	0,006	2,89 (1,58-5,29)	0,001
Sorafenib					
Aldı	25	1,59 (0,92 - 2,76)	0,096		
Almadı	77				

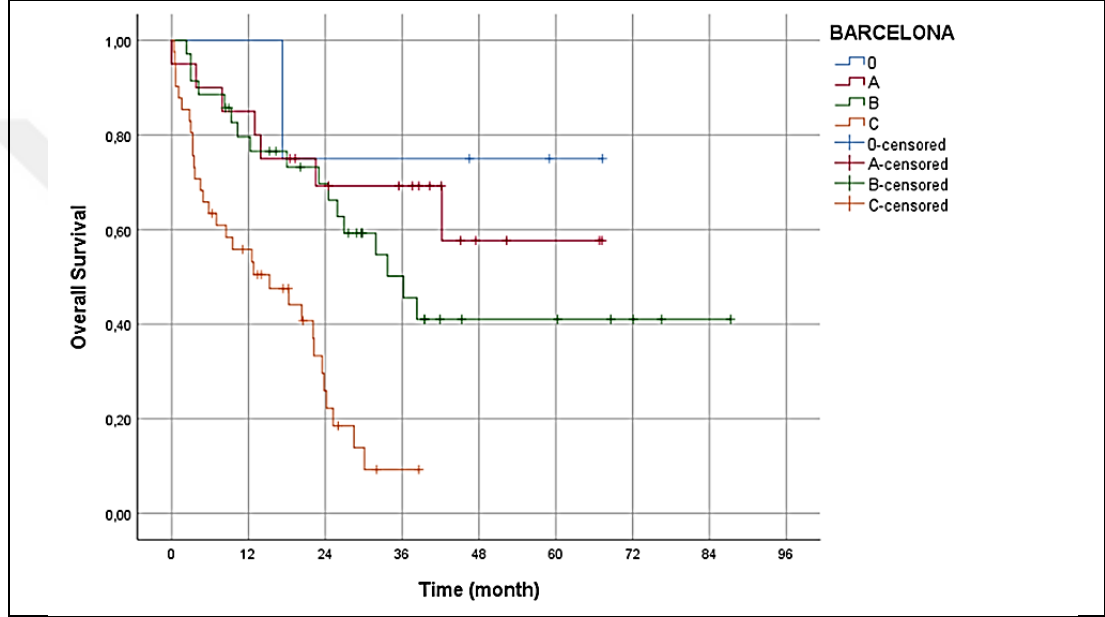
İstatiksel olarak HBV+ olanlarda nüks riski %48 daha azalmıştır, tümör sayısı 3 ve üzerinde olanlarda nüks riski 2,9 kat artmıştır, BCLC C ve D evresinde nüks riski; BCLC 0 ve A evrelerine göre 2.9 kat, BCLC B evresine göre 2.7 kat artmıştır.

Üç yıllık genel sağ kalım BCLC 0 evresi için %75, A evresi için %69, B evresi için %50, C evresi için %11, D evresi için %0 olarak bulundu.

Beş yıllık genel sağ kalım BCLC 0 evresi için %75, A evresi için %58, B evresi için %41, C evresi için %11, D evresi için %0 olarak bulundu(Tablo6).

Tablo 6.Genel Sağ Kalım

BCLC	3 yıllık genel sağ kalım	5 yıllık genel sağ kalım
0	%75 (33-100)	%75 (33-100)
A	%69 (49-90)	%58 (31-85)
B	%50 (31-69)	%41 (22-60)
C	%11 (0-24)	%11 (0-24)
D	0	0



Üç yıllık hastalısız sağ kalım BCLC 0 evresi için %25, A evresi için %48, B evresi için %49, C evresi için %9, D evresi için %0 olarak bulundu.

Beş yıllık hastalısız sağ kalım BCLC 0 evresi için %25, A evresi için %40, B evresi için %40, C evresi için %9, D evresi için %0 olarak bulundu (Tablo7).

Tablo 7. Hastaliksız Sağ Kalım

BCLC	3 yıllık hastaliksız sağ kalım	5 yıllık hastaliksız sağ kalım
0	%25 (0-68)	%25 (0-68)
A	%48 (25-71)	%40 (16-64)
B	%49 (30-67)	%40 (21-58)
C	%9 (0-21)	%9 (0-21)
D	0	0

BARCELONA

— 0
— A
— B
— C
+ 0-censored
+ A-censored
+ B-censored
+ C-censored

Disease-free Survival

Time (month)

Rezeksiyon ve transplantasyon yapılan hastaların hastaliksız sağ kalımını değerlendirmek için; rezeksiyon şekli (minör/majör/transplantasyon), vasküler invazyon varlığı, ameliyat süresi, intraoperatif kanama miktarı gibi parametreler değerlendirildi.

Hastaliksız sağ kalım için vasküler invazyon varlığı (p 0.078) istatistiksel olarak anlamlı bulundu(Tablo 8).

Tablo 8. Ameliyat Yapılan Hastaların Hastaliksız Sağ Kalımına Etkiyen Faktörler

Faktör	Sayı / med. (min.max)	Ünivaryant analiz Hazard ratio (95% CI)	P	Multivaryant analiz Hazard ratio (95%CI)	P
Vasküler invazyon	21	1,91 (0,933,93)	0,078	1,91 (0,933,93)	0,078
Minör rezeksiyon	37	0,6 0,29-1,24)	0,168		
Majör rezeksiyon	17	1,28 (0,88-1,87)	0,198		
Transplantasyon	4	1,3 (0,31-5,47)	0,720		
Ameliyat süresi (dk.)	150,2 (45-435)	1 (1-1,01)	0,383		
Kanama miktarı (ml)	541,5 (20-4000)	1 (1-1)	0,981		

Rezeksiyon ve transplantasyon yapılan hastaların genel sağ kalımını değerlendirmek için; rezeksiyon şekli (minör/majör/transplantasyon), vasküler invazyon varlığı, ameliyat süresi, intraoperatif kanama miktarı gibi parametreler değerlendirildi.

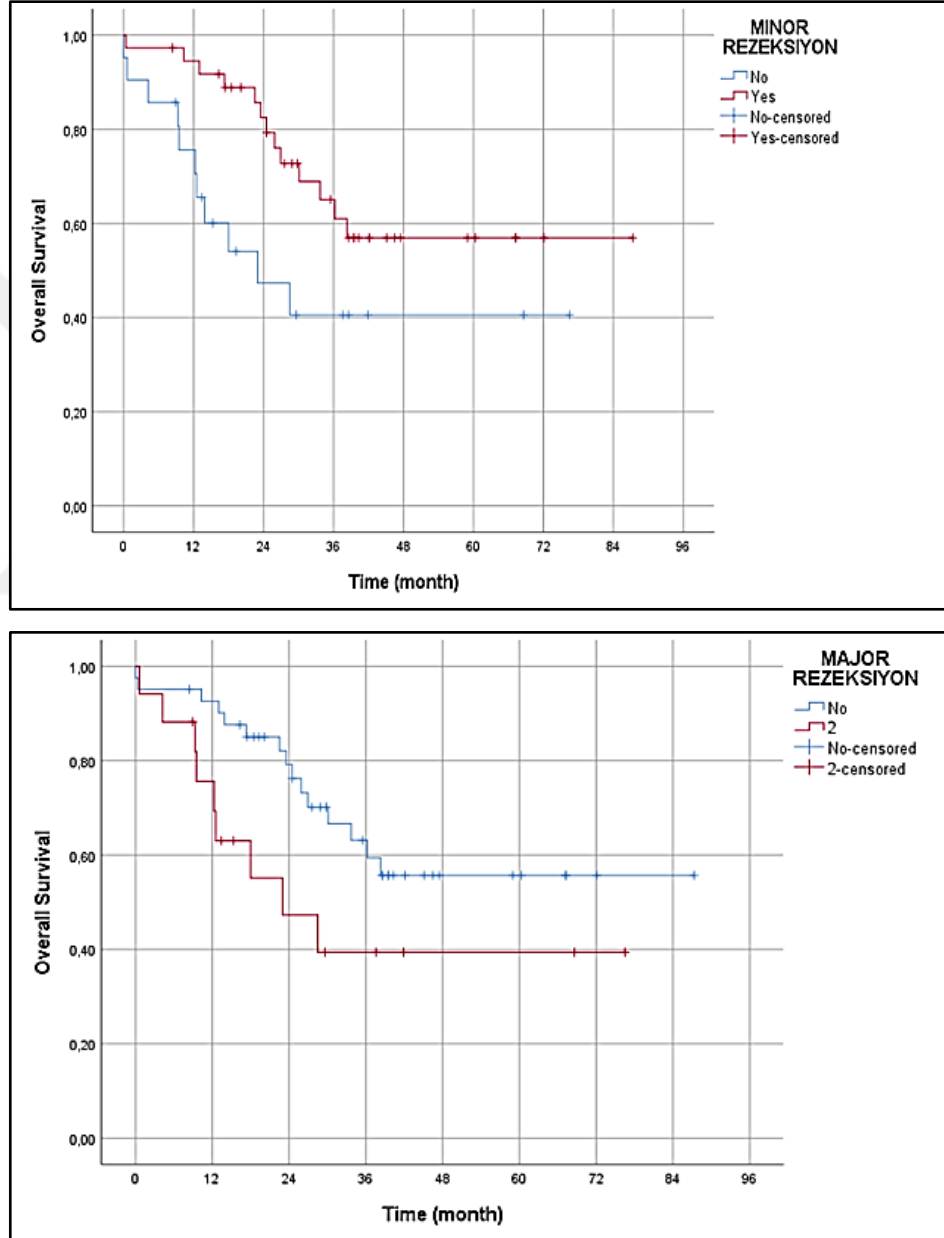
Genel sağ kalım için minör rezeksiyon (p 0.040) (Tablo 9) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 9. Ameliyat Yapılan Hastaların Genel Sağ Kalımına Etkiyen Faktörler

Faktör	Sayı / med. (min.max)	Ünivaryant analiz Hazard ratio (95% CI)	P	Multivaryant analiz Hazard ratio (95%CI)	P
Vasküler invazyon	21	2,18 (0,97-4,89)	0,060		
Minör rezeksiyon	37	0,43 (0,19-0,96)	0,040	0,43 (0,19-0,96)	0,040
Majör rezeksiyon	17	1,47 (0,97-2,22)	0,071		
Transplantasyon	4	1,79 (0,42-7,66)	0,430		
Ameliyat süresi (dk.)	150,2 (45-435)	1 (1-1,01)	0,146		

Kanama miktarı (ml)	541,5 (20-4000)	1 (1-1)	0,599		
---------------------	--------------------	------------	-------	--	--

Minör rezeksiyon için 3 yıllık sağ kalım; %65 (48-82), 5 yıllık sağ kalım; % 57 (39-75), majör rezeksiyon için 3 yıllık sağ kalım; %39 (14-65), 5 yıllık sağ kalım; % 39 (14-65) olarak bulundu (Şekil 14).



Şekil 14. Minör/Majör Rezeksiyon Sağ Kalım Etkisi

5.TARTIŞMA

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü'nde 2007 yılından bu yana Prof. Dr. Serdar Topaloğlu ve Prof. Dr. Adnan Çalık tarafından karaciğer ameliyatları yapılmaktadır. Bir yandan ameliyatlara devam ederken, diğer yandan yapılan çalışmalarla literatüre katkı sağlanmaktadır. Hepatik ven anatomisi ve varyasyonları 2011 yılında yaptığımız kadavra çalışmasında değerlendirilmiş olup, sıçanlar üzerinde 2012 yılında yapılan deneysel çalışmada vasküler oklüzyon manevralarının karaciğer mikrosirkülasyonu üzerine etkileri değerlendirildi(89). Karaciğer rezeksiyonunda düşük santral venöz basınç (CVP) ve APM kullanımının güvenilirliği ve sonuçları 2013 yılındaki çalışmamızda değerlendirildi(70). Karaciğer cerrahisi sonrası yoğun pulmoner bakım üzerine 2013 yılında yaptığımız çalışmayla postoperatif bakım stratejimiz geliştirildi(90). Dev hemanjiomlarda preoperatif arter embolizasyonu ile intraoperatif kan kaybını azaltmayı amaçladığımız 2015 yılındaki çalışmamızda olumlu sonuçlar dünyaya bildirildi(91). Serimizdeki karaciğer ameliyatları sonrası insizyonel herni gelişimi oranı 2017 yılındaki çalışmamızda değerlendirildi(92).

BCLC sınıflandırma sistemi ilk 1999 yılında yayınlandı(40), ve bu sınıflandırma birkaç çalışmada doğrulandı, Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışmaları Birliği (AASLD) tarafından ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL) tarafından onaylandı(31, 93). Bununla birlikte, popüleritesine rağmen, BCLC sınıflandırma sistemi, evrensel uygulanabilirliği olmadığı için hala eleştirilmektedir. Ayrıca, bu sınıflandırmanın orta ve ileri evreleri, farklı hayatta kalma olasılıkları olan çok heterojen bir hasta grubunu içerir ve çok erken (BCLC 0) veya erken (BCLC A) evre HSK'si olan hastalar, rezeksiyon, ablasyon ve transplantasyon dahil çoklu tedavi seçeneklerine sahiptir.

Serimizdeki karaciğer nakli yapılan hasta sayısı az olup, bunun sebebi nakil ekibimizin görevine 2015 yılında son verilmiş olmasıdır. Bu nedenle oluşan bias, tarafımıza ait bir tercihten kaynaklanmamaktadır.

Barcelona evreleme sistemi sınırlı hasta grupları için cerrahi rezeksiyon önermektedir. BCLC B, C veya D evrelerindekihepatik rezeksiyon yapılan hastalar hakkında birkaç çalışma vardır. Kim ve ark. Hepatik rezeksiyon yapılan BCLC B hastalarının kemoembolizasyon ile tedavi edilenlere göre sağkalım yararı olduğunu bildirmişlerdir (5 yıllık sağkalım oranı:% 65'e karşı% 33)(94). Torzilli ve ark. BCLC B ve C olan hastalar için, rezeksiyon sonra 3 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla % 67 ve% 74 olarak bildirmiştir(95).

Yüksek hacimli merkezlerde HSK rezeksiyonu uygulanan 2046 hastadan oluşan büyük ve çok merkezli bir çalışmada, yaklaşık olarak hastaların yarısına (1012) Barcelona algoritması tarafından rezeksiyon önerilmemiş fakat merkez tarafından rezeksiyon uygulanmış, bu hastalardaki sağ kalımBCLC tarafından tahmin edilenden çok daha iyi olarak bildirilmiştir (beş yıllık genel sağkalım oranları evre 0 ve A için %61,evre B için%57 ve evre C için %38 ;90 günlük mortalite <% 3)(96).

Lei Chang ve arkadaşları hepatosellüler karsinom hastalarının tüm BCLC evreleri için en uygun tedaviyi belirlemek amaçlı,2016 yılına kadar olan 198 çalışmayı içeren bir meta-analizin sonuçlarını yayınladılar(97). Bu meta-analiz sonuçlarına göre evre B hastalarda TAKE+Cerrahi rezeksiyonun diğer tedavi seçeneklerine göre belirgin faydalı olduğu gösterildi. Evre C'deki hastalar için cerrahi rezeksiyon + sorafenib tedavisinin en iyi etkiye sahip olduğu belirtildi, bu evre C hastalarda hem cerrahi rezeksiyonun yapılabildiği hem de sorafenib tedavisinin gerekli olduğu anlamına geliyordu.

Sonuç olarak, bu çalışmalar D evresi hariç tüm BCLC evrelerinde hepatik rezeksiyonun prognostik faydasını göstermiştir. BCLC tedavi algoritması, birçok erken, orta ve ileri evrede de rezeksiyonun rolünü düşünmelidir.

BCLC Sınıflamasında B ve C evresinde karaciğer rezeksiyonu önerilmemesine rağmen, BCLC sınıflandırmasını kullanan grupların son yıllarda değişen yaklaşımlarına benzer şekilde, çalışmamızda B evresinde olan hastaların % 82.8'ine ve C evresinde olan hastaların % 26,3'üne rezeksiyon yapıldı.

Özellikle B evresindeki hastalarda karaciğer rezeksiyonu hastalısız sağ kalımı ve yaşam süresini olumlu etkilemiştir.

Bu gruptaki hastalarda karaciğer rezeksiyonu öncelikli tedavi seçeneği olmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Investigators, C.o.t.L.I.P., A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology*, 1998. 28(3): p. 751-755.
2. Geller, D.A., et al., Outcome of 1000 liver cancer patients evaluated at the UPMC Liver Cancer Center. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2006. 10(1): p. 63-68.
3. Ferlay, J., et al., Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 2010. 127(12): p. 2893-2917.
4. Bruix, J., et al., Focus on hepatocellular carcinoma. *Cancer cell*, 2004. 5(3): p. 215-219.
5. McGlynn, K.A. and W.T. London, Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2005. 19(1): p. 3-23.
6. Sherman, M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. in *Seminars in liver disease*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
7. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2005. 55(2): p. 74-108.
8. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 2015. 136(5): p. E359-E386.
9. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136(5): p. E359-86.
10. Zanetti, A.R., P. Van Damme, and D. Shouval, The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*, 2008. 26(49): p. 6266-6273.
11. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007. 132(7): p. 2557-2576.
12. El-Serag, H.B., Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012. 142(6): p. 1264-1273. e1.
13. El-Serag, H.B., et al., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008. 134(6): p. 1752-1763.

14. Yu, M.-W., et al., Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. 93(21): p. 1644-1651.
15. Okuda, K., R.L. Peters, and I.W. Simson, Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas. Proposal of new classification. *Cancer*, 1984. 54(10): p. 2165-2173.
16. Nordenstedt, H., D.L. White, and H.B. El-Serag, The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*, 2010. 42: p. S206-S214.
17. Morgan, T.R., S. Mandayam, and M.M. Jamal, Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004. 127(5): p. S87-S96.
18. Liu, Y., et al., Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 2012. 48(14): p. 2125-2136.
19. Kuper, H., et al., Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*, 2000. 85(4): p. 498-502.
20. Bamia, C., et al., Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: Multicentre, prospective cohort study. *International journal of cancer*, 2015. 136(8): p. 1899-1908.
21. Arase, Y., et al., Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2013. 57(3): p. 964-973.
22. Sherman, M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. in *Seminars in liver disease*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
23. Colombo, M., et al., Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 1991. 325(10): p. 675-680.
24. White, D.L., F. Kanwal, and H.B. El-Serag, Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2012. 10(12): p. 1342-1359. e2.
25. Chang, M.-H., et al., Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine*, 1997. 336(26): p. 1855-1859.
26. Liaw, Y.-F., et al., Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(15): p. 1521-1531.

27. Bruno, S., et al., Sustained virological response to interferon- α is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology*, 2007. 45(3): p. 579-587.
28. D'ambrosio, R., et al., A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2012. 56(2): p. 532-543.
29. Morgan, R.L., et al., Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*, 2013. 158(5_Part_1): p. 329-337.
30. Pollicino, T., et al., Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology*, 2004. 126(1): p. 102-110.
31. Bruix, J. and M. Sherman, Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011. 53(3): p. 1020-1022.
32. Marrero, J.A., et al., α -fetoprotein, des- γ carboxyprothrombin, and lectin-bound α -fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2009. 137(1): p. 110-118.
33. Bruix, J. and M. Sherman, AASLD practice guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 2010: p. 1-35.
34. Forner, A., et al., Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008. 47(1): p. 97-104.
35. Sangiovanni, A., et al., The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*, 2010. 59(5): p. 638-644.
36. Verslype, C., et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2012. 23(suppl_7): p. vii41-vii48.
37. Reig, M., et al. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. in *Seminars in liver disease*. 2014. Thieme Medical Publishers.
38. Vauthey, J.-N., et al., Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 2002. 20(6): p. 1527-1536.
39. Okuda, K., et al., Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer*, 1985. 56(4): p. 918-928.
40. Llovet, J.M., C. Brú, and J. Bruix. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. in *Seminars in liver disease*. 1999. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.

41. Liver, E.A.F.T.S.O.T., EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 2012. 56(4): p. 908-943.
42. Llovet, J.M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-442.
43. Llovet, J., Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359: p. 1734-1739.
44. Lo, C.M., et al., Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2002. 35(5): p. 1164-1171.
45. Burrel, M., et al., Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of hepatology*, 2012. 56(6): p. 1330-1335.
46. Cheng, A.-L., et al., Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*, 2009. 10(1): p. 25-34.
47. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 2008. 359(4): p. 378-390.
48. Yau, T., et al., Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2014. 146(7): p. 1691-1700. e3.
49. Llovet, J.M., M. Schwartz, and V. Mazzaferro. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. in *Seminars in liver disease*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
50. Forner, A., et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. in *Seminars in liver disease*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
51. Malagari, K., et al., Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovascular and interventional radiology*, 2012. 35(5): p. 1119-1128.
52. de Lope, C.R., et al., Management of HCC. *Journal of hepatology*, 2012. 56: p. S75-S87.

53. Albers, I., et al., Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1989. 24(3): p. 269-276.
54. Infante-Rivard, C., S. Esnaola, and J.P. Villeneuve, Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*, 1987. 7(4): p. 660-664.
55. Primignani, M., Why do varices bleed? *Gastroenterology clinics of North America*, 1992. 21(1): p. 85-101.
56. Sørensen, J., et al., Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *British journal of cancer*, 1993. 67(4): p. 773.
57. Schag, C.C., R.L. Heinrich, and P. Ganz, Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 1984. 2(3): p. 187-193.
58. Berzigotti, A., et al., Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2015. 61(2): p. 526-536.
59. Mazzaferro, V., et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 1996. 334(11): p. 693-700.
60. Lencioni, R., Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010. 52(2): p. 762-773.
61. Lortat-Jacob, J. and H. Robert, Well defined technic for right hepatectomy. *La Presse medicale*, 1952. 60(26): p. 549.
62. Foster, J.H. and M.M. Berman, Solid liver tumors. *Major problems in clinical surgery*, 1977. 22: p. 1.
63. Farges, O., et al., Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Annals of surgery*, 2012. 256(5): p. 697-705.
64. Nathan, H., et al., The volume-outcomes effect in hepato-pancreato-biliary surgery: hospital versus surgeon contributions and specificity of the relationship. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. 208(4): p. 528-538.
65. Ochiai, T., et al., Anatomic wide hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2007. 133(8): p. 563-569.
66. Hasegawa, K., et al., Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*, 2005. 242(2): p. 252.

67. DeMatteo, R.P., et al., Anatomie segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2000. 4(2): p. 178-184.
68. Pang, Y.Y., The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2: 333-39. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2002. 4(2): p. 99; author reply 99-100.
69. Hasselgren, P., Prevention and treatment of ischemia of the liver. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 1987. 164(2): p. 187-196.
70. Topaloglu, S., et al., Efficacy and safety of hepatectomy performed with intermittent portal triad clamping with low central venous pressure. *BioMed research international*, 2013. 2013.
71. Pringle, J.H., V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Annals of surgery*, 1908. 48(4): p. 541.
72. Hoekstra, L.T., et al., Vascular occlusion or not during liver resection: the continuing story. *Digestive Surgery*, 2012. 29(1): p. 35-42.
73. Heaney, J.P., et al., An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Annals of surgery*, 1966. 163(2): p. 237.
74. Majumdar, A., et al., Management of people with early-or very early-stage hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3).
75. Meyer, T., et al., A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*, 2013. 108(6): p. 1252.
76. Poulou, L.S., et al., Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*, 2015. 7(8): p. 1054.
77. Niu, L.-Z., J.-L. Li, and K.-C. Xu, Percutaneous cryoablation for liver cancer. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2014. 2(3): p. 182.
78. Ansari, D. and R. Andersson, Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2012. 18(10): p. 1003.
79. Iwatsuki, S., et al., Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*, 1991. 214(3): p. 221.
80. Clavien, P.-A., et al., Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*, 2012. 13(1): p. e11-e22.

81. Cantlie, J., On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J Anat Physiol.*, 1898. 32: p. 4-10.
82. Abdalla, E.K., J.-N. Vauthey, and C. Couinaud, The caudate lobe of the liver: implications of embryology and anatomy for surgery. *Surgical Oncology Clinics*, 2002. 11(4): p. 835-848.
83. Couinaud, C., Lobes et segments hépatiques. Notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. *Presse méd*, 1954. 62: p. 709-712.
84. Bismuth, H., Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World Journal of Surgery*, 1982. 6(1): p. 3-9.
85. Jarnagin, W.R. and L.H. Blumgart, *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 2017: Elsevier.
86. Schmidt, S., et al. Portal vein normal anatomy and variants: implication for liver surgery and portal vein embolization. in *Seminars in interventional radiology*. 2008. © Thieme Medical Publishers.
87. Sureka, B., et al., Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. *The British journal of radiology*, 2015. 88(1055): p. 20150326.
88. Emond, J., et al., Reconstruction of the hepatic vein in reduced size hepatic transplantation. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 1993. 176(1): p. 11-17.
89. Koc, E., et al. Hepatic Microcirculation in Inflow and Inflow–Outflow Occlusion of the Liver. in *Transplantation proceedings*. 2013. Elsevier.
90. Topaloglu, S., et al. Intensive pulmonary care after liver surgery: a retrospective survey from a single center. in *Transplantation proceedings*. 2013. Elsevier.
91. Topaloğlu, S., et al., Preoperative arterial embolization of large liver hemangiomas. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2015. 21(3): p. 222.
92. Arslan, M.K., et al., Incidence of and Risk Factors for Incisional Hernia after Liver Surgery Performed with a J-Shaped Right Subcostal Incision. *The American surgeon*, 2017. 83(2): p. 49.
93. Llovet, J., et al., European Association for the Study of the Liver European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012. 56(4): p. 908-943.
94. Kim, K.M., et al., The recommended treatment algorithms of the BCLC and HKLC staging systems: does following these always improve survival rates for HCC patients? *Liver international*, 2016. 36(10): p. 1490-1497.

95. Torzilli, G., et al., Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification: results of a prospective analysis. *Archives of surgery*, 2008. 143(11): p. 1082-1090.
96. Torzilli, G., et al., A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC East-West study group. *Annals of surgery*, 2013. 257(5): p. 929-937.
97. Chang, L., et al., The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 2017. 8(12): p. 20418.

