

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PET/BT POZİTİFLİĞİ HEPATOSELÜLER KARSİNOM
NEDENİYLE YAPILAN ERİŞKİN CANLI VERİCİLİ
KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNDA DÜŞÜK
SAĞKALIM GÖSTERGESİ**

Dr. Bedi YOĞURTÇUOĞLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL, 2015

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PET/BT POZİTİFLİĞİ HEPATOSELÜLER KARSİNOM
NEDENİYLE YAPILAN ERİŞKİN CANLI VERİCİLİ
KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNDA DÜŞÜK
SAĞKALIM GÖSTERGESİ**

Dr. Bedi YOĞURTÇUOĞLU

Tez Danışmanları

**Prof. Dr. Levent Kamil ERDEM
Doç. Dr. Murat AKYILDIZ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Bedi YOĞURTÇUOĞLU



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. HEPATOSELÜLER KARSİNOM	4
4.1.1. Epidemiyoloji	4
4.1.2. Etiyoloji	7
4.1.3. Tarama	14
4.1.4. Tanı	15
4.1.5. Görüntüleme Yöntemleri	17
4.1.6. Prognoz	23
4.1.7. Tedavi	27
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	35
6. BULGULAR	38
7. TARTIŞMA.....	46
8.SONUÇ.....	50
9. TEŞEKKÜR	51
10. KAYNAKLAR	52
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika birleşik devletleri
AFP	: Alfa-fetoprotein
Ark.	: Arkadaşları
BCLC	: Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
BMI	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCC	: İntrahepatik kolanjiosellüler karsinom
DGKP	: Des-gama karboksi protrombin
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDG	: Florodeoksiglikoz
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HH	: Herediter hemokromatozis
IV	: İntravenöz
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
MELD	: Model for End-stage Liver Disease
MR	: Manyetik rezonans
NASH	: Non alkolik steatohepatit
NAYKH	: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı

PDGFR	: Platelet kaynaklı growth faktör reseptör
PEI	: Perkütan etanol injeksiyonu
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PIVKA-II	: Vitamin K yokluğu ile ilişkili protein antagonisti II
RFA	: Radyofrekans ablasyon
SPSS	: Statistical package for the social sciences
TAKE	: Transarteryal kemoembolizasyon
TARE	: Transarteryal radyoembolizasyon
UCSF	: University of California San Francisco
UNOS	: Birleşik Organ Paylaşımı Ağı
USG	: Ultrasonografi
VEGFR	: Vasküler endotelial growth faktör reseptör

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hepatoselüler Kanser için Risk Faktörleri	6
Tablo 2. HCC’de Görülebilen Paraneoplastik Sendromlar	7
Tablo 3. HCC’de TNM Evrelendirme Sistemi	23
Tablo 4. Okuda Sınıflandırması.....	24
Tablo 5. BCLC Sınıflaması	24
Tablo 6. BCLC Evrelendirme Sisteminde Beklenen Yaşam Süreleri	26
Tablo 7. Cerrahi Tedaviye Uygun Olmayan Hastalar	28
Tablo 8. Radyolojik HCC Milan ve UCSF Kriterleri.....	35
Tablo 9. PET/BT Pozitifliği İle Parametrelerin Karşılaştırılması	41
Tablo 10. Nüks ile Parametrelerin Karşılaştırılması	42
Tablo 11. Mortalite ile Parametrelerin Karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Hepatoselüler Kanserde Onkolojik Yolaklar	9
Şekil 2. HCC’de Tanı Algoritmi	16
Şekil 3. BCLC Evreleme Sistemi ve Evreye Göre Tedavi Seçenekleri	25
Şekil 4. Çalışmaya Dahil Olan Hastaların Etiyolojik Dağılımı	38
Şekil 5. Histolojik Evre İle PET/BT Pozitifliği Arasındaki İlişki	41
Şekil 6. Nüks Varlığı İle Mortalite Arasındaki İlişki	42
Şekil 7. Histolojik Grade, Milan ve UCSF Kriterleri ile Mortalite Arasındaki İlişki	43
Şekil 8. Histolojik Grade İle Milan ve UCSF Kriterleri Dahilinde ve Olmayan Hastaların ile Nüks Arasındaki İlişki	44
Şekil 9. Mikroinvazyon Varlığı ve PET/BT Tutulumu ile Nüks Arasındaki İlişki.....	44
Şekil 10. Genel Sağkalım, Milan Kriterlerine Göre, UCSF Kriterlerine Göre ve PET/BT Tutuluma Göre Sağkalım Eğrileri	45

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

- Resim 1.** Arteryal Fazda Hipervasküler, Venöz Fazda Hipovasküler Olan ve Geç Denge Fazında Wash Out Gösteren HCC Örneklerinin BT Görüntüsü 19
- Resim 2.** Mikroskopik HCC görüntüleri 37
- Resim 3.** Hepatosellüler karsinom 2A. Trabeküler ve glandüler patern, 2B. Glandüler patern, 2C. Glandüler ve solid, 2D. Solid ve glandüler patern, Grade III 39
- Resim 4.** Hepatoselüler karsinom A. Makroskopik görünümü, B. Vasküler invazyon, C. Vasküler invazyon, D. Vasküler invazyon mikroskopik görüntüsü 40

1. ÖZET

PET/BT görüntülemenin HCC klinik evrelemesindeki rolü, karaciğer nakli için hasta seçimi, nüks ve sağkalımı predikte etmedeki yeri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı HCC nedeniyle canlı vericili karaciğer nakli planlanan olguların operasyon öncesi PET/BT pozitifliği ile transplant sonrası nüks, sağkalım ve histopatoloji arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Haziran 2011 ile Aralık 2013 arasında HCC nedeniyle canlı vericili karaciğer nakli uygulanmış olan 60 hasta retrospektif olarak analiz edilmiştir. Pre-op görüntüleme verileri, histopatolojik özellikler, AFP, tümör sayısı ve çapı, nüks ve sağkalım, preop PET/BT taraması ile ilişkilendirilmiştir. Ortalama yaşı 53.8 ± 7.99 olan toplam 60 hasta, ortalama olarak 20.6 ± 10.96 ay izlenmiştir. PET/BT negatif ile pozitif olan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında maksimum tümör çapı PET/BT pozitif olanlarda negatiflere göre daha büyük saptanmıştır ($p=0.04$). PET/BT pozitif hastalarda negatiflere göre daha yüksek mortalite ve nüks oranı saptanmıştır ($p<0.05$). Bir yıllık sağkalım PET/BT pozitif hastalarda negatiflere göre anlamlı oranda düşük çıkmıştır (%82 vs %100) ($p<0.05$). Buna rağmen AFP, evre, diferansiyasyon derecesi ve mikrovasküler invazyonda farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışma, transplantasyon öncesi PET/BT pozitifliğinin HCC'de kötü prognoz göstergesi olduğunu ve canlı vericili karaciğer transplantasyonundan sonra düşük sağkalım ve yüksek nüks oranı olduğunu göstermektedir.

2. SUMMARY

The role of the PET-CT for clinical staging of HCC, patient selection for liver transplantation, recurrence and prediction of survival is controversial. Aim To evaluate the relation between FDG positivity and recurrence, survival and histopathology in living donor liver transplantation. All patients with HCC who underwent living donor liver transplantation (LDLT) between June 2011 and December 2013 were retrospectively analyzed. Imaging data, differentiation, AFP, number of tumors and size, recurrence and survival were reported and correlated to FDG-PET CT scanning. There were 60 patients, in a mean age of 53.8 ± 7.99 years and the mean follow-up of all patients was 20.6 ± 10.96 months. The comparison of the results between PET-CT negative and positive patients have shown that the maximum tumor size was larger in PET-CT positive vs negatives ($p = 0.04$), PET-positive patients had higher mortality and recurrence rates than PET-CT negative patients ($p < 0.05$), One-year survival was significantly lower in PET-CT positive patients vs negatives (82% vs 100%, $p = 0.04$), However, there were no differences according to AFP, grade and microvascular invasion ($p > 0.05$). The present study has shown that pre-transplant PET-CT positivity is a marker of poor prognosis of HCC and shows slower survival and higher tumor recurrence rates after LDLT. However, especially in pre-transplant setting, its role should be studied with higher number of patients.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler kanser (HCC) son yıllarda insidansı artmakta olan primer malign karaciğer tümörüdür. Çeşitli tedavi yöntemleri olmakla birlikte Milan dışı kriterlere sahip hastalarda tedavi seçeneği olarak kullanılabilen canlı vericili karaciğer transplantasyonu sonrasında malignite nüksü görülme sıklığı farklı merkezlerde farklı sonuçlar vermektedir. Hepatoselüler kanserlerin araştırılması ve evrelendirilmesinde kullanılan son dönemdeki en önemli görüntüleme yöntemlerinden birisi olan 18F-florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntülemesi ile canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalardaki sağkalımın ilişkisini araştırmak amaçlı bu çalışma yapılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

4.1.1. Epidemiyoloji

Hepatosellüler karsinom, karaciğerin primer malign tümörlerinin %85-90'ından sorumludur. HCC dünya genelinde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda sekizinci kanser olup kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (1). Dünyada 2002 yılında 626.000 yeni karaciğer kanseri ve buna bağlı 598.000 ölüm rapor edilmiştir. Bu sayı 2008 yılında 748.000 yeni tanı ve 696.000 ölüm sayısına yükselmiştir (1). HCC, erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır, çalışmalarda erkek/kadın oranı 2:1 ve 4:1 arasında bildirilmektedir. Cinsiyet dağılımındaki bu fark erkeklerde kadınlara göre hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarının daha yüksek sıklıkta, alkol ve sigara kullanma oranının daha fazla ve demir depolarının zenginliği ile açıklanmaktadır (2). HCC'nin dünyada en sık görüldüğü bölgeler; Moğolistan, Sahra Altı Afrika, Güney Doğu Asya ve Doğu Asya'daki gelişmekte olan ülkelerdir. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Orta ve Güney Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde insidansı daha düşüktür. HCC insidansının dünya bölgelerindeki farklılığı, bu bölgelerde risk faktörlerinin değişkenliğine bağlanmaktadır (1).

Hepatoselüler kanserin yaşa göre dağılım sıklığı da ülkelere göre farklılık göstermektedir. HCC, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere ve Kanada gibi riskin düşük olduğu ülkelerde 75 yaş ve üzerinde en yüksek sıklıkta görülmektedir. HCC riski yüksek Asya toplumlarında (Örneğin; Hong Kong, Shanghai) ilginç olarak yine 75 yaş ve üzerinde daha sık görülmektedir. HCC'nin dünyada en sık görüldüğü ülke Moğolistan'dır. Bu ülkedeki insidansı erkeklerde 117/100.000, kadınlarda 75/100.000'dir ve bu ülkede hastaların %66,1'i 45-64 yaş arasındadır (1,3). HCC gelişme riski yüksek Afrika toplumlarında (Gambia, Mali gibi) erkeklerde 60-65, kadınlarda 65-70 yaş arasında daha sık görülmektedir. HCC insidansı, Çin' in Qidong bölgesinde erkeklerde 45 yaşına kadar yükselme eğilimi göstermekte, daha sonraki yaşlarda insidans sabit kalmaktadır. Bu

bölgede kadınlarda insidans 60 yaşına kadar yükselme eğilimi gösterirken, daha sonra sıklık sabit kalmaktadır(2).

Hepatoselüler kanserin ortaya çıkma yaşı, etken HBV veya HCV ise, enfeksiyonun bulaşma zamanı ile bağlantılıdır. HBV enfeksiyonu, Batı Afrika'da genelde horizontal bulaşla 1-5 yaş arası edinilmekte ve viral replikasyon ergenlikten sonra azalmaktadır. Enfeksiyonun erken kazanılması nedeniyle, HCC genç yaşlarda daha sık görülmekte ve sıklık 45 yaşından sonra plato yapmaktadır. HBV enfeksiyonu, Doğu Asya'da çoğunlukla vertikal bulaşla bir yaşından önce kazanılmakta, uzun süren immun tolerans nedeniyle viral replikasyon ileri yaşlara kadar devam edebilmektedir. Bu nedenle, HCC insidansı ileri yaşlara kadar azalmamaktadır. HBV enfeksiyonuna bağlı HCC'de, hastalığın ortaya çıkma yaşı konağın immun durumu ve viral genotiplerin farklılığı ile ilişkili görünmektedir (4). Hepatit B virüs enfeksiyonunun endemik olmadığı ülkelerde HCV enfeksiyonu genellikle erişkin dönemde edinilir. Bu ülkelerde HCC nadiren 50 yaşından önce ortaya çıkar ve yaşa göre en yüksek insidans oranı 75 yaş ve üzerinde gözlenir (1).

Hepatoselüler kanser insidansı ve bu insidansın ülkelere göre dağılımı son 2-3 dekad içinde bazı değişiklikler de göstermiştir. Gelişmekte olan ülkelere, ABD ve Avrupa ülkelerine göç edenlerin sayısının çok artması, bu ülkelere de HBV'ye bağlı HCC insidansının artmasına yol açmıştır. Aynı dönemde, gelişmekte olan ülkelere HBV'ye bağlı HCC sıklığı etkin aşı programları ile azalma sürecine girmiştir (5). HCV'ye bağlı HCC insidansı; ABD'de, 1975-2005 yılları arasında 100.000 kişide 1,6'dan 4,9'a çıkmıştır (6). Henüz HCV markerinin olmadığı yıllarda kazanılan bu virüse bağlı HCC sıklığının artmış olduğu gözlenmektedir (7,8). Halen aşı geliştirilememiş olmakla birlikte, bulaş kaynaklarının sıkı denetimi sayesinde, HCV enfeksiyonunun gelecek yıllarda azalacağı ve buna bağlı olarak da HCV ile ilişkili HCC'nin azalacağı beklenmektedir. Ancak dünya geneli ve özellikle gelişmiş ülkelerde, metabolik sendrom, diyabetes mellitus tip 2 (DM tip 2) ve non alkolik steatohepatit (NASH) prevalansının son yıllarda artması, gelecekte metabolik hastalıklara bağlı HCC'nin ilk sıralara çıkacağını düşündürmektedir (9).

Türkiye'de HCC insidansı için sağlıklı bir istatistiksel veri olmamasına karşın, Sağlık Bakanlığı tarafından sekiz ilde yapılan çalışmada 2004-2006 yılları arasında 41438 erkeği kapsayan bir popülasyonda 629 karaciğer kanseri saptanmıştır (10). Ülkemizde erkeklerde karaciğer kanserinin rölatif frekansı %1.5; kaba hızı 3.7/100.000; yaşa göre hızı

3.8/100.000 olarak bulunmuştur. 27790 kişiyi içeren kadın popülasyonunda ise 299 karaciğer kanseri saptanmıştır. Ülkemizde kadınlarda karaciğer kanseri rölatif frekansı %1.1; kaba hızı 1.8/100.000; yaşa göre hızı 1.6/100.000 olarak bulunmuştur (10).

HCC için tanımlanmış major risk faktörleri; kronik HBV ve HCV enfeksiyonu, alkol ve aflatoksin. Kronik HBV ve hemokromatozis gibi durumlarda daha siroz gelişmeden de HCC görülebilir. HCC insidansının yüksek olduğu bölgelerde HBV ve aflatoksin major risk faktörü iken, HCC insidansının düşük olduğu bölgelerde HCV ve alkol majör risk faktörüdür (11).

Tablo 1: Hepatoselüler Kansere için Risk Faktörleri:(64)

Yaygın	Yaygın olmayan
Herhangi bir nedenden kaynaklanan siroz	Primer Biliyer Siroz
Hepatit B ya da C enfeksiyonu	Hereditör Hemokromatozis
Kronik Etanol tüketimi	Alfa1-Antitripsin eksikliği
Alkolik olmayan steatohepatit (NASH)	Glikojen depo hastalığı
Aflatoksin veya diğer mikotoksinler	Strillünemi
	Porfiria kutanea tarda
	Tirozinemi
	Wilson hastalığı

Farklı histopatolojik varyantlar (Trabeküler, Psödoglandüler-asiner, Kompakt-solid, Fibrolamellar, Skirröz, Mikst, Diğer-Pleomorfik, Berrak hücreli, İğsi hücreli, Sarkomatoid) klinik olarak ve prognoz açısından anlamlı farklılık göstermezler.

Hepatoselüler kanserde doğal sürecin evreleri:

- **Evre 1:** HCC oluşumu ile aşikar HCC arasındaki dönemdir. Düşük ama giderek artan alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri gözlenir.
- **Evre 2:** Subklinik HCC döneminden semptomların ortaya çıkışı arasındaki süreçtir. Yüksek AFP değerleri mevcuttur.

- **Evre 3:** Semptom ve bulguların başlangıcı ile sarılık, asit veya uzak metastaz gelişimi arasındakisüredir.
- **Evre 4:** Evre 3 ile ölüm arasındaki dönemdir. Bu evrede AFP düzeyleri hafifçe azalabilir.

Hepatoselüler kanserde görülebilen paraneoplastik sendromların çoğu klinik bulgu vermeyen biyokimyasal anormalliklerdir.

Tablo 2: HCC’de Görülebilen Paraneoplastik Sendromlar

Hipoglisemi	Polimiyozit	Porfiri
Hiperkalsemi	Nöropati	Karsinoid sendrom
Osteoporoz	Sulu ishal	Tirotoksikoz
Hipertrofik osteoartropati	Eritrositoz	Trombofilebitis mgrans
Sistemik arteryal hipertansiyon	Hiperkolesterolemi	
Seksüel değişiklikler: İsoseksüel prekoks, Jinekomasti, Feminizasyon		
Deri bulguları: Pitriazis rotunda, Dermatomiyozit, Pemfigus foliaceus, Lese-Trelat bulgusu		

4.1.2. Etiyoloji

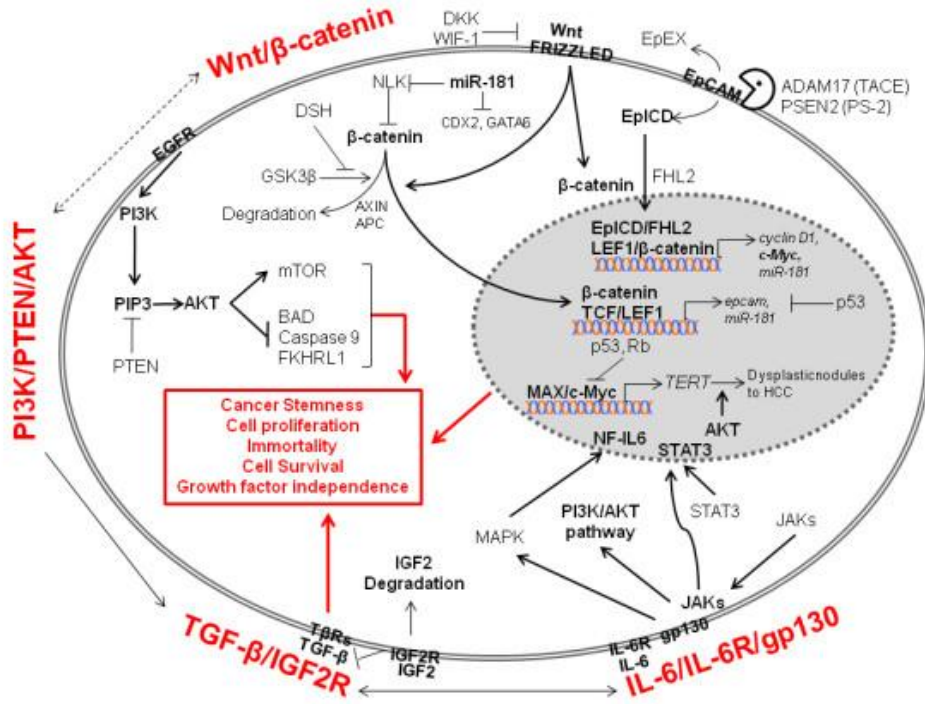
4.1.2.1. Karaciğer Sirozu

Hepatoselüler kanserin ortaya çıkmasında primer risk faktörü karaciğer sirozudur. HCC ile altta yatan siroz arasında %75-85 oranında bağlantı bulunmaktadır (64). Karaciğer sirozunda, özellikle makronodüler sirozda HCC en sık görülen malign tümördür (65). Dünya’da HCC vakalarının %50’sinin nedeni HBV, %25’inin nedeni ise HCV enfeksiyonudur. Sirozda, hepatosit proliferasyonunda dolayısıyla karaciğerin rejeneratif kapasitesinde azalma vardır. Siroz gelişmiş karaciğerde hücre hasarı ve artan fibrozis ile karaciğerde prekanseröz nodüller ortaya çıkar. Karaciğer sirozu, HCC ilişkili mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle HCC’li hastalarda prognoz ve tedavi seçeneklerini belirlemek için zemindeki karaciğer sirozunun ortaya çıkarılması gereklidir (5).

Sirozda hücre proliferasyonunu uyararak kanser oluşumunu hızlandıran telomer disfonksiyonu ile mikro ve makro çevresel etkenleri de kapsayan birçok mekanizma tanımlanmıştır. Telomeraz, hepatositler gibi proliferen olan hücrelerde telomer uzunluğunun sürdürülmesi ve kromozomal stabilitenin sağlanmasında önemli role sahiptir. Kronik hastalıklarda ve yaşlanmada telomer kısalmaktadır. Buda hücre proliferasyonunun ve organların rejenerasyon kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (11). Karaciğer sirozunda hepatositlerdeki telomerler normal hepatositlere göre anlamlı derecede kısalmıştır ve fibrozisin ilerlemesi ile bağlantılıdır. Telomer disfonksiyonu ve p53 mutasyonu ile hücre tipi gibi başka faktörlere de bağlıdır. Telomer disfonksiyonu ve p53 mutasyonunun birlikteliği olması tümör oluşumunu hızlandırmaktadır (11). Karaciğer sirozunda hepatosit proliferasyonunun azalması kanserin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Bu durum deneysel çalışmalarda hepatosit proliferasyonu inhibe edildiğinde karaciğer kanseri geliştiği gösterilmiştir (11). Karaciğer sirozunda diğer karakteristik özellik olan stellat hücre aktivasyonu sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına ve oksidatif hasara yol açarak kanser oluşmasında rol oynar (11).

Hepatoselüler kanserde birçok onkojenik yollar da tanımlanmıştır. Bunlardan önemlileri fosfoinozitol-3-kinaz/Akt, myc, Wnt/ β -catenin, c-Met ve hedgehog yolları sayılabilir. HCC'lerde aktive olabilen bu yolların, karaciğer kök hücresinde aktivasyon ve transformasyona neden olarak kanser oluşumunda rol aldıkları gösterilmiştir (Şekil 1) (12).

Sonuç olarak, birçok moleküler mekanizma deoksiribonükleik asit (DNA)'da hasar yaparak karaciğer sirozunda tümör oluşumuna yol açmaktadır. DNA'da ortaya çıkan değişikliklerin en önemlileri; p53 tümör süpresör gende fonksiyon kaybı, p27 hücre siklus düzenleyici gen inaktivasyonu, insülin like growth faktör 3 reseptör lokusunda heterozigosite kaybı ve p16 hücre siklus inhibitör proteininin ekspresyon kaybıdır (12).



Şekil 1. Hepatoselüler Kanserde Onkolojik Yolaklar

4.1.2.2. Hepatit B

Dünya nüfusunun yaklaşık %5' i (350 milyon kişi) HBV ile kronik enfektidir. HBV Asya ve Afrika'da HCC'nin major risk faktörüdür. Bu bölgelerde hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) prevalansı %7'den fazladır. HBV karaciğer sirozlarının çoğunluğundan sorumludur ve HCC'nin %80'inde etiyolojik faktördür. Enfekte erkeklerde HCC'nin yaşam boyu risk oranı %10-25 olup bu risk oranı kadınlarda biraz daha düşük olarak belirlenmiştir (11).

HBV taşıyıcılarında HCC'nin yıllık insidansı %0.5'dir ve insidans yaşla artarak 70 yaşında %1'e yükselmektedir (13). Tayvan'da yapılan bir toplum çalışmasında kronik HBV enfeksiyonunda HCC insidansı kontrol topluma göre 98.4 kat daha yüksek bulunmuştur (14). İnaktif HBV taşıyıcılarında ise HCC riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir (15).

Hepatit B virüsü taşıyıcılarında HCC risk düzeyi etnik kökene de bağlıdır. Beyaz ırkta HBV taşıyıcılarında karaciğer sirozunu takiben HCC geliştiği halde, Asya ve Afrika kökenli hastalarda siroz evresinden önce ve daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Etnik kökenler arasındaki genetik farklılıkların ve HBV enfeksiyonunun kazanılma yaşının karaciğer hastalığının başlama ve HCC gelişme sürecini etkilediği de ileri sürülmektedir. Gelişmiş ülkelerde HBV enfeksiyonu ergenlik ve genç yaşta daha çok intravenöz narkotik kullanımı ve güvenilir olmayan cinsel temasla bulaşmaktadır. Asya'da ise vertikal bulaş, Afrika'da da erken çocukluk döneminde horizontal bulaş daha sıktır (1).

Hepatit B virüs taşıyıcılarında HCC riskini artıran başlıca faktörler; erkek cinsiyet, ileri yaş, Asya veya Afrika kökenli olmak, ailede HCC öyküsü, sigara veya alkol kullanımı, aflatoksine maruz kalmak, HCV veya hepatit D virüsü (HDV) ko-enfeksiyonu, sürekli hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitifliği, HBV genotip C ve yüksek HBV DNA düzeyleridir. Spontan veya tedavi ile HBsAg kaybı, HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'nın tedavi ile baskılanması HCC riskini azaltmaktadır (2). Ülkemiz HBsAg pozitifliği yönünden orta derecede endemik bölgede yer almaktadır ve insidansı %2-7' dir. HBV, ülkemizde HCC'nin %44.4-65.7'sinde etiyolojik faktör olarak belirlenmiştir (16,18).

4.1.2.3. Hepatit C

Dünya nüfusunun %2-3'ünün (130-170 milyon) HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (19). Tayvan'da yapılan bir çalışmada anti HCV pozitif kişilerde negatiflere göre HCC gelişme riskinin 20 kat fazla olduğu bildirilmiştir (20). HCC'li hastalarda HCV insidansı İtalya'da %44-66, Fransa'da %27-58, İspanya'da %60-75 ve Japonya'da ise %80-90 oranında bulunmuştur (2). Ülkemizde HCV insidansı %2 olarak belirlenmiştir ve HCC'li hastalarda insidansı %16.4-36.7 arasındadır (16,17,18). HCV'nin vertikal bulaşı nadir olup horizontal bulaşı yaygındır (1). Kronik HCV'li hastalarda HCC genellikle siroz geliştikten sonra ortaya çıkar. Kronik HCV'li hastaların %10-30'unda siroz gelişmekte, sirozda da %1-3/yıl sıklığında HCC ortaya çıkmaktadır (21). Kronik HCV'li hastalarda siroz ve HCC gelişme riskinde konak ve çevresel faktörler, viral faktörlerden daha çok önemli kabul edilmektedir. Bu faktörler arasında ileri yaş, enfeksiyonun yetişkin yaşta

kazanılması, erkek cinsiyet, alkol, obezite, DM Tip 2, HBV veya HIV ko-enfeksiyonudur. Başarılı antiviral tedavinin siroz ve HCC gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (20).

Hepatit C virüsünün alınmasından sonra HCC gelişimine kadar olan süreç yaklaşık olarak 30 yıldır. HCV nedenli oluşan HCC'de daha sık ve ilerlemiş siroz görülmektedir. Oysa HBV kaynaklı oluşan hepatoselüler kanserlerin yaklaşık yarısında siroz gözlenir, diğer yarısı ise kronik aktif hepatit nedenli takip edilmektedir (64).

4.1.2.4. Alkol

Hepatoselüler kanser gelişiminde alkol, viral hepatitten sonra görülen en sık 2. nedendir (1). Ağır alkol kullanımı 50-70 gr/gün'den daha fazla alkol alımı olarak tanımlanmıştır (22). Kadınlarda alkol metabolizmasındaki farklılıklara bağlı olarak HCC gelişme riski daha fazladır. Yapılan bir çalışmada 60 gr/gün'den fazla alkol alanlarda HCC riskinin doğrusal arttığı gösterilmiştir. HBV veya HCV enfeksiyonu varlığında bu risk 2 kat daha artmaktadır (22). Alkol, siroza neden olarak HCC riskini artırır. Alkolün en az beş yıl süresince 80 gr/gün veya daha fazla alınmasının HCC riskini 5 kat artırdığı gösterilmiştir. Bu risk artışı alınan alkol miktarı ile doğru orantılıdır. HCC için rölatif risk artışının alınan alkol miktarı 25, 50 ve 100 gr/gün olanlarda sırasıyla 1.19, 1.4 ve 1.81 kat olduğu bulunmuştur. Ayrıca hayatı boyunca 600 litreden fazla alkol alanlarda HCC riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir. Alkol metabolizmasında yer alan enzimlerdeki genetik polimorfizm farklılıklarının da HCC riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Aldehid dehidrogenaz 2*2 genetik polimorfizmi olan ağır alkol kullanıcılarında HCC riski bu genetik polimorfizmi olmayanlara göre 2.53 kat artmıştır. Alkol alımı 100 gr/gün'den fazla olan hastalarda yapılan bir çalışmada HCC riskinin Glutasyon S-transferaz M1 null genotipi olanlarda 8.5 kat ve Glutasyon S-transferaz M1 nonnull genotipi olanlarda 4.5 kat arttığı gösterilmiştir (23).

4.1.2.5. Aflatoksin

Aflatoksin (Aflatoksin B₁), *Aspergillus flavus* tarafından salgılanan bir mikotoksindir. Mısır ve buğday depolarında nemli ve sıcak ortamda kolaylıkla

yerleşmektedir. Aflatoksin p53 tümör süpresör gende karakteristik p53 249ser mutasyonuna neden olur. Aflatoksinin endemik olduğu (Asya, Çin) bölgelerde ortaya çıkan HCC'de bu mutasyon %30-60 oranında belirlenmiştir. Aflatoksin HCC riskini 4 kat artırırken, HBV ile beraberliğinde bu riski 60 kat artırdığı bulunmuştur (23).

4.1.2.6. Alkol dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı

Alkol dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) kronik karaciğer hastalığının ABD ve diğer gelişmiş olan ülkelerde en yaygın sebebidir. Dünyada prevalansı %9-37 arasında değişmektedir. NAYKH genellikle iyi prognoza sahip olmasına rağmen, gelişme oranı hakkında prospektif bir bilgi yoktur. Hastaların %26-37'sinde fibrozis geliştiği ve bu hastaların da %9'unda siroz ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bazı retrospektif çalışmalarda NAYKH'ye bağlı sirozu olan hastaların %4-27'sinde HCC geliştiği gösterilmiştir (24). NAYKH'ye bağlı sirozlu hastalarda yapılan prospektif çalışmada da HCC'nin hastaların %12.4'ünde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada NAYKH'ye bağlı sirozda yıllık HCC kümülatif insidansının %2.6 olduğu gösterilmiştir (25).

4.1.2.7. Diyabetes Mellitus Tip 2

Diyabetes mellitus Tip 2'nin HCC ile ilişkisi henüz tam netlik kazanmamıştır. Etiyolojide bağımsız risk faktörü olup olmadığı da henüz tartışılmaktadır. ABD, Yunanistan, İtalya, Tayvan ve Japonya'dan HCC ve DM Tip 2 arasındaki ilişkiyi araştıran 11 çalışmanın 8'inde HCC ve DM Tip 2 arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, iki çalışmada zayıf pozitif ilişki saptanmış, bir çalışmada ise ilişki saptanmamıştır (2). ABD'de yapılan ve yaklaşık 770 000 kişiyi kapsayan kohortta DM Tip 2'nin HCC riskini 2 kat artırdığı ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (26). Tayvan' da 800 000 kişilik bir kohortta, DM Tip 2'nin HCC ve kolorektal kanser riskini 2 kat artırdığı ve metformin tedavisi ile bu riskin diyabetik olmayan kişilere benzer orana indiği gösterilmiştir (27). DM Tip 2'nin NAYKH ve Alkol dışı Steatohepatit (NASH)'e yol açarak HCC'ye neden olduğu düşünülmektedir.

4.1.2.8. Sigara

Sigaranın HCC riskini artırmadığını ileri süren çalışmalar yanında bu riski artırdığını ileri süren çalışmalarda vardır. Risk artışı olduğunu ileri süren çalışmaların alt gruplarında HBV, HCV, genetik polimorfizm ve başka faktörler için sınırlı bilgi vardır. Fakat özellikle kadınların fazla olduğu başka iki çalışmada atfedilen riskin erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (23).

4.1.2.9. Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptif ve HCC riski arasındaki bağlantıyı değerlendiren ve 12 vaka kontrol çalışmasını kapsayan meta-analizde 5 yıldan daha kısa süreli kullanımda riskin artmadığı, ancak 5 yıldan uzun süreli kullanımda riskin 5-20 kat artabileceği gösterilmiştir. Düşük doz oral kontraseptif kullanımının ise HCC riskine etkisi belirgin değildir (28).

4.1.2.10. Diğer Karaciğer Hastalıkları

Hereditör hemokromatoziste (HH) HCC riskinin 20 kat arttığı bildirilmiştir. Siroz evresindeki HH'da risk 92 kat artmakta ve yıllık insidans %3-4'e yükselmektedir (13). Primer bilier sirozda HCC prevalansı, 716 hastayı kapsayan bir çalışmada %3.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada risk artışı ve histolojik evre arasında belirgin korelasyon bulunmuş olup evre 4 olan hastalarda riskin 5.8 kat arttığı gösterilmiştir. Otoimmün hepatitte HCC riski düşük olup, otoimmün hepatitli 278 hastanın değerlendirildiği çalışmada 3 hastada HCC geliştiği görülmüştür. Bu çalışmada HCC insidansı %0.2 olarak bulunmuştur (29). Wilson hastalığında HCC çok nadir gelişmektedir. Buna neden olarak karaciğerde aşırı bakır depolanmasının karsinogenezi engellediği ileri sürülse de hastaların yaşam süresinin uzun olmaması nedeni ile HCC'nin ortaya çıkmadığını da öne süren hipotezler vardır (30). Alfa 1 antitripsin eksikliği olan hastalarda; HCC için özellikle kadınlarda 5 kata varan artmış risk olduğunu ileri süren çalışmalar olsa da daha çok hasta ile çalışmaya ihtiyaç vardır (31,32).

4.1.3. Tarama

Taramanın sağkalıma etkisinin olduğu gösterilememiştir. Resmi klavuzlar olmamasına rağmen çoğu hekim yüksek riskli hastaların takibi için genellikle 6 ayda bir AFP ve Ultrasonografi (USG) veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) uygulamaktadır. HCC riski olan bütün hastalar tarama programına alınmalıdır. AASLD, EASL ve APASL klavuzlarına göre tarama önerilen hastalar;

- HBV taşıyıcı Asya'lı kadın >50 yaş
- HBV taşıyıcı Asya'lı erkek >40 yaş
- Ailesinde HCC öyküsü olan HBV taşıyıcı
- Afrika veya Afrika kökenli Amerika'lı Hepatit B'li hastalar
- Kronik Hepatit B'li hastalar
- Siroz evresindeki Hepatit B'li hastalar
- Siroz evresindeki Hepatit C'li hastalar
- Primer bilier siroz evre 4
- Herediter hemokromatozis ve özellikle siroz evresindeki herediter hemokromatozis
- Alfa 1 antitripsin eksikliği ve özellikle siroz evresindeki Alfa 1 antitripsin eksikliği
- Diğer sirozlar

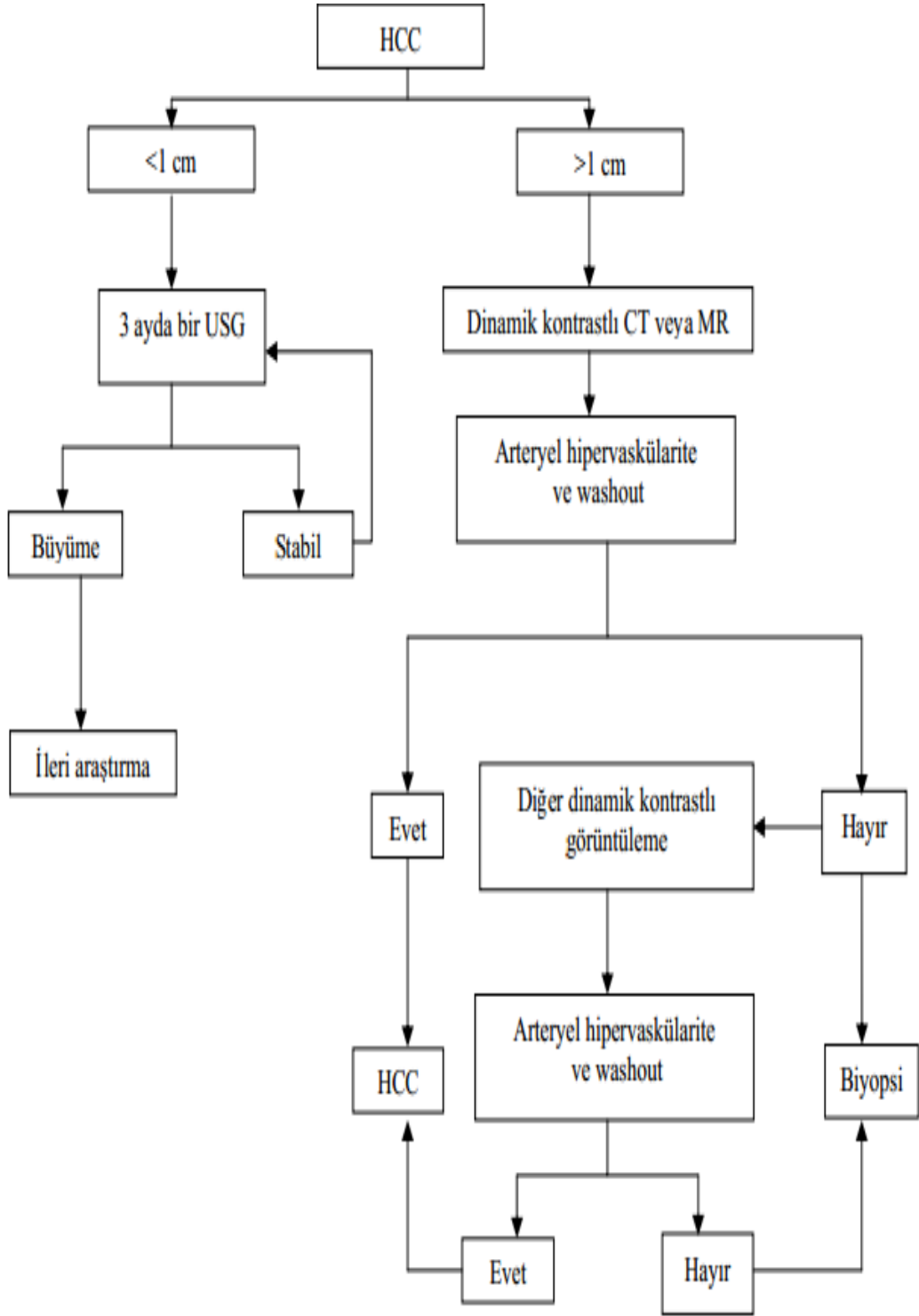
Taramada kullanılan testler serolojik ve radyolojik olarak iki grupta toplanmaktadır. Serolojide kullanılan ve üzerinde en çok çalışılan AFP'dir (13). AFP'nin normal düzeyi erişkinlerde 1-5 ng/ml arasındadır. AFP düzeyindeki yükselme nedenleri arasında; hepatoblastom ve HCC dışında, gebelik, herediter AFP yüksekliği, konjenital hastalıklar, karaciğer sirozu, akut veya kronik hepatit, toksik hepatit, testis kanseri, germ hücreli tümör, pankreas kanseri, bilier sistem kanserleri, mide kanseri, kolon kanseri ve akciğer kanseri sayılabilir (33). HCC için tanı testi olarak kullanıldığında, AFP'nin 20 ng/ml düzeyi, sensitivite ve spesifite için optimal bir değer olarak kabul edilir. Ancak bu düzeyde sensitivite %60'tır ve tarama testi için yetersizdir. Yüksek cut-off değerleri kullanıldığında sensitivite daha fazla azalacaktır. Örneğin AFP cut-off değeri 200 ng/ml'ye yükseltildiğinde sensitivite % 22'ye düşecektir. Tam tersi düşünülerek cut-off değeri düşürüldüğünde ise daha çok HCC tanısı konulacak böylece yalancı pozitif tanı nedeniyle maliyet artacaktır. AFP yetersiz bir tarama testi olmasına rağmen, sirozlu ve kitlesi olan

hastalarda AFP>200 ng/ml düzeyinin pozitif prediktif değeri yüksektir. Bu yüzden AFP, yüksek riskli hastaların taranmasında kullanılabilir, ancak tanı sınırlarının farkında olunmalıdır (13).

Klinikte yoğun olarak kullanılmayan diğer bir marker ise PIVKA-II'dir (vitamin K yokluğu ile ilişkili protein antagonist II). PIVKA-II aynı zamanda anormal protrombin ve Des-GamaKarboksi Protrombin (DGKP) olarak da bilinmektedir. PIVKA-II asıl olarak vitamin K antagonisti kullanan veya vitamin K eksikliği olan kişilerin kanında tespit edilmiştir. İlk defa Liebman ve arkadaşları (ark.) HCC'li hastaların kanında yükseldiğini rapor etmişlerdir. PIVKA-II, portal veni invaze eden ileri evredeki tümörlerde pozitifleştiğinden tarama amaçlı olarak değil de, daha fazla tanı için kullanılmaktadır. HCC tanısında kullanılan diğer serolojik testler; AFP L3 fraksiyonunun total AFP'ye oranı, alfa fucosidase ve glipikan 3'tür. Fakat bu testlerle ilgili yeterli araştırma yoktur ve günümüzde tarama testi olarak kullanılmamaktadır (13).

4.1.4. Tanı

AFP'nin sensitivesinin düşük olması, intrahepatik kolanjiosellüler karsinom (CCC) ve bazı kolon kanseri metastazlarında da yükselebileceği için HCC tanısında kullanılması önerilmemektedir. Tanıda kullanılacak ilk yöntem dinamik BT veya manyetik rezonans görüntülemedir (MR). HCC, arteryel sistemden beslenen bir tümör olduğu için, arteryel fazda karaciğer dokusuna göre daha fazla kontrastlanmaktadır. Portal fazda santralinden itibaren kontrastlanması azalmakta ve kapsüler kontrastlanması artmaktadır (washout). Bu kontrastlanma özelliği HCC için tipiktir. Lezyon 1cm'den küçük ise USG ile 3 ayda bir takibe alınmalıdır. Lezyon 1 cm'den büyük ve ilk yapılan dinamik görüntülemede tipik vasküler patern varsa HCC tanısı koyulur ve biyopsi yapılmasına gerek yoktur. Yapılan dinamik görüntülemede tipik vasküler patern yoksa diğer görüntüleme yöntemi ile dinamik çalışma yapılır veya biyopsi uygulanır. İkinci yapılan dinamik görüntülemede tipik vasküler patern varsa HCC tanısı konulur ve biyopsi yapılması gerekmez (Şekil 2) (13).



Şekil 2: HCC’de Tanı Algoritmi

4.1.5. Görüntüleme Yöntemleri

4.1.5.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi güvenli ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Tüm solid organları tümörlerini lezyon morfolojisi bazında ve belirli bir gri skala üzerinde tespit edebilmektedir. Optimal kontrast çözünürlüğü tiroid, dalak, karaciğer, pankreas, uterus gibi katı organlarda ve lenf nodları gibi ayrıntısız yapılarda yüksektir (48).

Abdominal görüntülemelerde ultrasonografinin en etkin rolü hepatobiliyer sistem üzerindedir. USG cihazlarının üretiminde yapılan gelişmeler daha mükemmel görüntüler alınmasına ve hepatik anotominin daha iyi bir şekilde ortaya konmasına sebep olmuştur. USG'nin yüksek rezolüsyonlu oluşu, organ fonksiyonuna bağlı olmaması ve kullanımının daha etkin olması nedeniyle karaciğer lezyonlarının tanınmasında ilk seçenek haline getirmiştir. Ayrıca renkli doppler USG cihazlarında son yıllarda gelişen yeni teknolojiler ile birlikte lezyonların karakterizasyonunun tanımlanabilirliği artmıştır. Karakteristik olarak yüksek hızlı arteriyel sinyaller göstermektedir. Özellikle bu metastaz ile ayırıcı tanıda spesifitesi yüksek (%95) bir bulgudur (49).

Taramada kullanılan en sık radyolojik yöntem USG'dir (13). Kronik karaciğer hastalığı olan olguların rutin takibinde yapılan USG ile tümör gelişen olguların %72.5'i saptanabilmiştir. 5 cm'den küçük tümörlerin USG ile saptanma oranı %92, sintigrafik olarak saptanma oranları ise %50 olarak bildirilmektedir. Ancak 1-2 cm'lik lezyonların saptanması gerek USG, gerekse sintigrafik olarak oldukça güçtür. Bu nedenle günümüzde geliştirilmiş seçkin tanı yöntemlerinden biri de intraoperatif USG'dir (50).

USG'de küçük HCC kitlesi (<2 cm) hiperekojen, target lezyon veya hipoekeojen olarak görülebilir ve hiçbiri spesifik değildir. USG'nin sensitivitesi %65-80, spesifitesi %90 olup serolojik testlerden üstündür. Ancak nodüler karaciğer sirozunda sensitivite ve spesifitesi azalmaktadır. USG'nin yorumlanmasında kişisel farklılıklar ve obez hastalar görüntüleme açısından dezavantaj oluşturmaktadır (13).

HCC için ideal tarama aralığı bilinmemekle birlikte, 6-12 ay olarak belirlenmiştir. Bunun nedeni tümör 'doubling' zamanıdır. Tarama aralığı riskin derecesine göre değil,

tümör büyüme hızına bağlı olarak belirlenmelidir. Sonuç olarak, HCC riski taşıyan hastalar 6 ayda bir mutlaka USG ile taranmalıdır (13).

4.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi, fokal ve diffüz karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde en duyarlı non-invaziv tetkiklerden birisidir. Genellikle karaciğer içindeki lezyonu tespit etmek, lezyonun yayılımını değerlendirmek ve doğru bir ayırıcı tanı yapmak için tercih edilen BT, özellikle son yıllarda teknolojik gelişmeler ile tanı değerini daha da ön plana çıkarmıştır. Tomografik görüntüler; kontrastsız, kontrastlı, bolus tarzında enjeksiyon ve dinamik yöntem gibi çeşitli şekillerde yapılmaktadır (49).

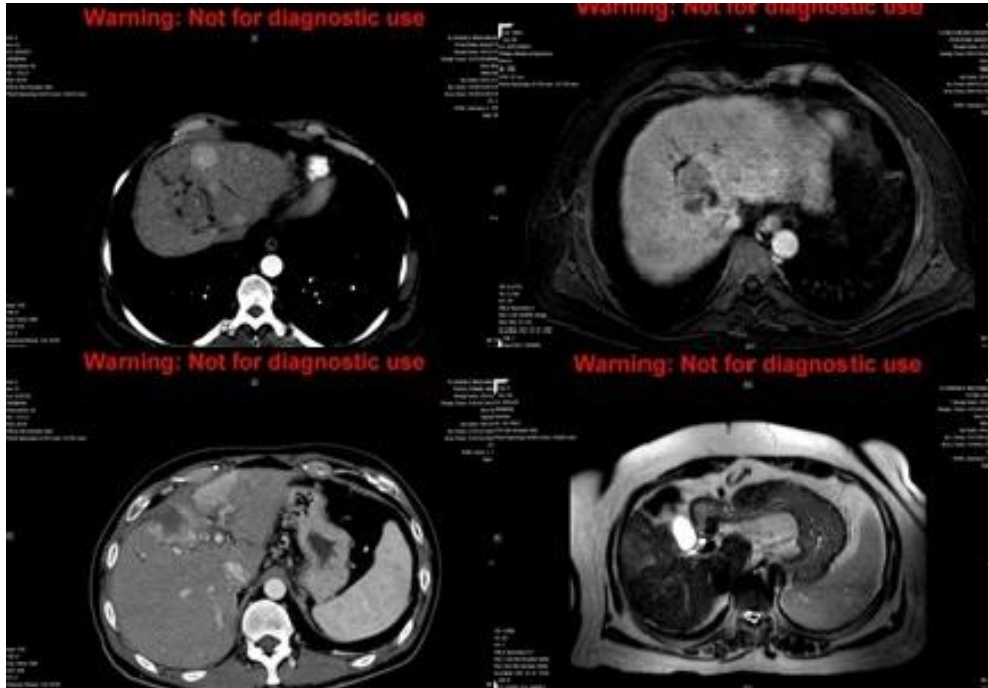
Kontrast maddenin intravenöz (IV) bolus enjeksiyonunu takiben üç belirgin karaciğer kontrastlanma fazı oluşur : 12-30 sn'de erken arteriyel faz, 30-60 sn'de portal faz, 100-120 sn'de geç denge fazı başlar (49).

1-Erken arteriyel faz: Normal karaciğer dilüsyon etkisi nedeniyle (büyük volümde portal venden gelen kan nedeniyle) opaklaşmaz. Karaciğer tümörleri, iyi diferansiye HCC ve tümörlerin bazı periferik bölümleri dışında yalnızca arteriyel kan akımından beslenirler. Bu nedenle arteriyel dominant faz, hipervasküler karaciğer kitlelerinin saptanmasında etkili yöntemdir. HCC, en iyi minimal hepatik parankimal boyanmanın ve maksimal tümör boyanmasının olduğu arteriyel fazda görülür. Bu fazda renal korteks periferik bant tarzında kontrast tutar (49).

2-Portal venöz faz: Bu fazda arteriyel attenüasyon hızla düşerken portal attenüasyon artmaktadır. Kontrast madde karaciğer parakiminde intravasküler alandan ekstravasküler alana (sinüzoid) geçer. Bu redistribüsyon fazıdır. Karaciğer maksimum opaklaşma gösterir. Karaciğer metastazlarının çoğu normal karaciğere göre daha hipovasküler olduğundan (hipovasküler tümörler), en iyi bu fazda görülürler. Arteriyel fazda erken opaklaşma gösteren hipervasküler kitleler, bu fazda daha az belirgindir ya da kaybolabilirler. Portal venöz faz bilinen veya şüpheli primer veya metastatik tümör olgularında rutin olarak uygulanmalıdır. Ayrıca tümörlerin karakterizasyonu, vasküler anatomi ve patolojinin gösterilmesi için de gereklidir. Bu fazda renal parankim diffüz kontrast tutulumu göstermektedir. Renal korteks ve medulla ayrımı kaybolmuştur (49).

3-Geç denge fazı: Dengeleme fazında vasküler yatak attenüasyonu iyice düşmüş, parankim attenüasyonu da azalmıştır. Kontrast madde, ekstrasellüler alanın ekstrasellüler ve intravasküler kompartmanlarında, karaciğer ve tümör dokusunda eşit biçimde dağılır. Bu faz, lezyon saptanmasından ziyade karakterizasyonunda yardımcıdır ve kontrast tutulum paterni ile kontrast “wash out” derecesini belirler. Bu fazda renal ekskresyon başlamıştır. Kontrast madde tümörlerin interstisiyel alanlarına her üç dönemde de ilerler. Kontrast maddenin bolus tarzında verilmesinde, tümörün attenüasyon değerlerindeki artışı hızlı dengesizlik ve redistribüsyon fazlarında olur (49).

Spiral BT’de hem arteriyel hem venöz faz imajları elde edilebildiğinden IV kontrastlı BT, HCC tanısında günümüzde en sık tercih edilen yöntem olmaktadır. Bir cm çapındaki lezyonlar saptanabilir ve ayrıca kitlenin yapısı (yağ, solid, kistik) ayırt edilebilir. Selektif iyodize yağ (Lipiodol) enjeksiyonunu takiben 1-2 hafta sonra BT tarama ile küçük tümörler, anjiyografiye oranla daha net gösterilebilirler. Normal karaciğer kontrast maddeyi temizler, ancak HCC bunu yapamaz ve opak kalır (Resim 1) (50).



Resim 1. Arteriyel Fazda Hipervasküler, Venöz Fazda Hipovasküler Olan ve Geç Denge Fazında Wash Out Gösteren HCC Örneklerinin BT Görüntüsü

4.1.5.3. Anjiografi

Anjiografi, karaciğer kitlelerinin tespit ve ayırıcı tanısında kullanılan bir yöntemdir. Diğer görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle anjiografinin rolü azalmıştır. Embolizasyon gibi tedavi edici girişimsel işlemlerde kullanılması gittikçe artmaktadır. İster diagnostik, isterse terapötik amaçlarla kullanılsın, karaciğerin venöz ve arteriyel yapısının pre-operatif olarak belirlenmesi önemlidir (49).

4.1.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans, bir manyetik alanın ve yüksek frekanslı elektromanyetik pulsların kontrast ortamı kullanmadan dahi çok iyi yumuşak doku kontrastı verecek şekilde anatomik yapıların görüntülenmesini esas alır. Uzaysal rezolüsyonunun düşük olması, nefes ve hasta hareketlerinin artefaktlara yol açması gibi dezavantajları mevcuttur. Kontrast madde olarak gadolinum kullanılır. Gadolinumun alerjik reaksiyon oluşturma ve nefrotoksisite riski düşüktür. Bununla birlikte hem BT hem de MR tümörün metabolizması ile ilgili bilgi vermez (48).

Günümüzde MR merkezi sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, pelvik organlar ve karaciğer kitlelerinin görüntülenmesinde primer olarak tercih edilen bir modalite konumuna gelmiştir. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sağlaması, multiplanar inceleme yöntemi olması, hastayı iyonizan radyasyona maruz bırakmaması ve nonnefrotoksik kontrast madde kullanılması MR'ın avantajları arasında yer almaktadır. Bugün karaciğer kitlelerinin tanı ve ayırıcı tanısında MR'ın katkısı hızlı çekim ve karaciğer spesifik kontrast maddelerin geliştirilmesi ile daha da belirginleşmiştir (49).

Karaciğer MR incelemesinde kullanılan pek çok yeni teknik mevcut olup “phased array multikoil” sistem sayesinde yüksek kalitede görüntüler elde edilebilmektedir. Bu sistemin yüksek sinyal / gürültü oranı, daha düşük “field of view” değerleri, daha ince kesitte görüntü elde edilebilmesine olanak sağlamaları, yüksek rezolüsyon ve daha çok karaciğer lezyonu saptama olanağı tetkikin avantajlarından (49).

Yüksek güçteki manyetik alan varlığı nedeniyle kardiyak pacemaker, koklear implant, bazı metal içeren veya manyetik alandan olumsuz etkilenen protez taşıyan

hastalarda bu incelemenin yapılamaması ise MR'ın dezavantajları arasında yer almaktadır (49).

4.1.5.5. Pozitron Emisyon Tomografisi ve PET/BT

Pozitron emisyon tomografi (PET), dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (51).

PET/BT; PET ve BT cihazlarının birleşmesi ile oluşan hibrid bir görüntüleme yöntemidir. PET, verilen radyofarmosötik ile vücudun fonksiyonu hakkında bilgi toplarken, BT vücuttaki normal ve patolojik dokuların anatomik detayını vermektedir. Her iki cihazın birleşmesi ile elde edilen veriler, iki cihazın toplamı değil verilerin çarpımı gibidir (52).

Klinik endikasyonları olarak; en çok kanser tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi sonrası değişiklikleri görme amaçlı kullanılır. Bu amaçla kullanımda genelde beyinden pelvis bitimine kadar vücut bölümü çekime dahil edilir (52).

PET çekimleri esnasında en sık olarak hücrenin temel enerji kaynağı olarak kullanılan glukozun kısa yarı ömürlü radyoizotoplarla işaretlenmesi ile oluşan 18-florodeoksiglukoz (18-FDG) gibi glukoz analogları kullanılır (48). Bu madde hastaya damar yolu ile verilir. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha hızlı metabolizmaya sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri görüntülenebilir. Ancak vücutta tümör hücreleri kadar aktif şeker kullanan beyin, kalp gibi vücut bölgeleri yanında enfeksiyon ve inflamatuvar alanlarda benzer tutulum yapar. PET/BT için ideal görüntüleme hazırlıkları bir gün öncesinden başlar. Hastaların istirahat etmesi ve bol su içmesi önerilir. Çekime gelmeden önce 4-6 saatlik açlık mutlaka gereklidir. Şeker hastalarının kan şeker düzeyleri normale yakın hale getirilmelidir. Şeker düzeyi 150 mg/dl ve daha düşük olmalıdır. Hastaya damardan FDG enjekte edildikten sonra yaklaşık 45-60 dakika sakin bir ortamda bekletilir. Çekim sırasında önce BT daha sonra PET görüntüleri elde olunur ve bu işlem 15-20 dakika kadar sürer. BT çekimi kontrastlı ve standart dozda uygulanırsa iki tetkikin verimi iyi değerlendirme ile belirgin artar (52).

4.1.5.5.1. PET'in Klinik Kullanım Alanları

PET/BT baş boyun, akciğer, cilt, kolon ve pankreas tümörlerinde evreleme ve tedavi sonrası nüks taraması amacıyla yoğun olarak kullanılmaktadır. Ancak, primer HCC lezyonlarının ortaya konmasında, karaciğer içi FDG tutulumu çok büyük değişiklikler gösterebilmektedir. Ancak 5 cm'den büyük ve yüksek AFP değerleri ile seyreden HCC lezyonları için non-invazif teşhis değeri olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, 18-FDG PET/BT'nin nakil öncesi pozitif tutulum göstermesinin mikrovasküler invazyon ve tümör nüksü için anlamlı bir gösterge olduğu bildirilmiştir (53).

Anatomik değişiklikler ortaya çıkmadan malign hastalığın tanımlanması ve radyoaktif işaretli bileşiğin tek bir kez uygulanması ile tüm vücudun metastatik hastalık açısından incelenmesi FDG-PET'in onkoloji alanına kattığı önemli başarılarıdır (51).

Onkolojide PET'in kullanım alanları şunlardır;

- Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
- Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
- Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
- Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
- Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
- Tedavi öncesi evreleme,
- Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme,
- Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
- Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
- Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesidir (51).

4.1.6. Prognoz

4.1.6.1. Evreleme Sistemleri

Solid tümörlerin prognozu genellikle tümörün evresine ve onun kılavuzluğundaki tedavi kararına bağlıdır. Ancak HCC’de prognoz altta yatan karaciğer hastalığı nedeni ile diğer solid tümörlerden daha komplekstir. Dünyada HCC evreleme sistemlerinin hangisinin kullanılması gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. TNM evrelendirmesinde karaciğer fonksiyonu göz önüne alınmaması nedeni ile yeterli prognostik öngörü sağlanamamıştır. TNM evrelendirmesi aşağıdaki Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. HCC’de TNM Evrelendirme Sistemi

T1: Soliter tümör, vasküler invazyonu yok	Evre 1:T1 N0 M0
T2: Soliter tümör, vasküler invazyon var veya 5 cm’ den küçük multiple tümör	Evre 2: T2 N0 M0
T3: Büyük multiple tümör (>5 cm) veya majör damar invazyonu	Evre 3A:T3 N 0M0
T4: Safra kesesi dışında komşu organ invazyonu veya viseral periton yayılımı	Evre 3B:T4 N0 M0
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok	Evre 3C: Herhangi bir T N1 M0
N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var	Evre 4: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok	
M1: Uzak metastaz var	

Okuda evrelendirmesi (Tablo 4) tümör büyüklüğü ve karaciğer fonksiyonlarına göre yapılmaktadır. Vasküler invazyon veya nodal metastaz mevcudiyeti değerlendirilmediği için erken ve orta evredeki hastaları ayırt etmemesi bu evrelendirmenin dezavantajıdır.

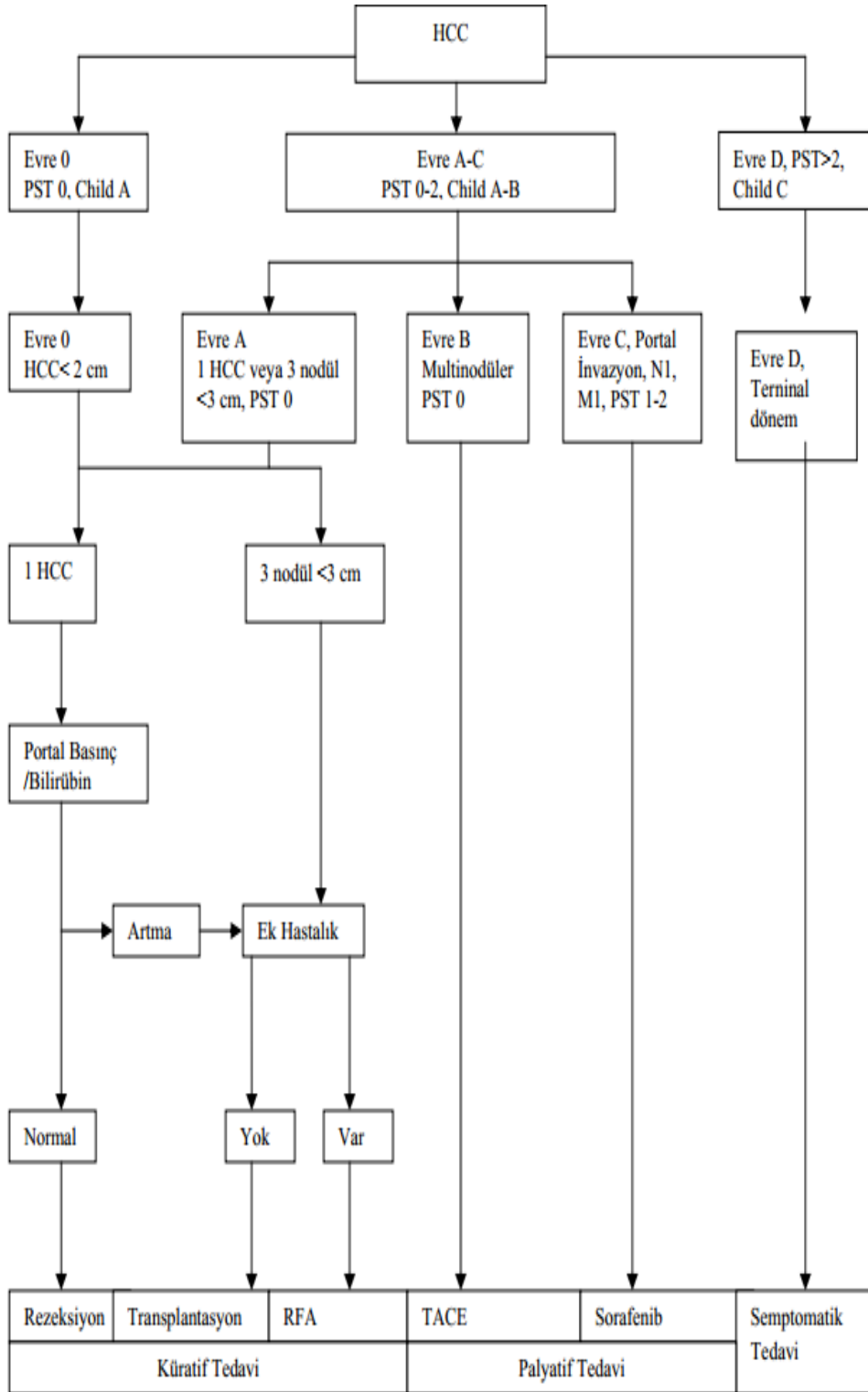
Tablo 4. Okuda Sınıflandırması:

	0	1
Tümör büyüklüğü*	<%50	≥%50
Asit	-	+
Albumin (g/L)	≥3	<3
Bilirubin (mg/dL)	≤3	>3
<i>*Tümör tarafından işgal edilen karaciğer alanı</i>		
Okuda sınıflaması: Evre 1: Sıfır puan, Evre 2: 1 veya 2 puan, Evre 3: 3 veya 4 puan		

Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC) evrelendirme sistemi (Tablo 5), hastanın fiziksel durumu, karaciğer fonksiyonları, tümör evresi ve kanser ilişkili semptomlarını dikkate almaktadır (13). Yapılan çalışmalar, bu sistemin prognoz ve yaşam süresi ile korele olan güncel en iyi evrelendirme sistemi olduğunu göstermiştir. HCC’de BCLC ile evrelendirme sistemi ve evreye göre tedavi seçenekleri Şekil 3’de, bu sisteme göre evreler ve beklenen yaşam süreleri ise Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5. BCLC Sınıflaması

<p><u>Erken Evre HCC (Evre A):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Evre A1: Tek tümör, portal hipertansiyon yokluğu, normal bilirubin• Evre A2: Tek tümör, portal hipertansiyon var, normal bilirubin• Evre A3: Tek tümör, portal hipertansiyon ve hiperbilirubinemi mevcut.• Evre A4: Karaciğer fonksiyon bozukluğu yapmayan 3 cm’den küçük 3 tümör <p><u>Orta Evre (Evre B):</u> Asemptomatik hastalarda vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım yapmayan multinodüler tümörler</p> <p><u>İleri Evre (Evre C):</u> En az 1 kriter. Semptomatik hastalarda invaziv tümör paterni (vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım)</p> <p><u>Son Dönem (Evre D):</u> En az 1 kriter. Kanserle ilişkili şiddetli semptomları olması veya tümör ilişkili dekompanse siroz olması</p>
--



Şekil 3. BCLC Evreleme Sistemi ve Evreye Göre Tedavi Seçenekleri (13)

Tablo 6. BCLC Evrelendirme Sisteminde Beklenen Yaşam Süreleri

BCLC Evre	Yaşam Süresi
0	5 yıllık yaşam süresi %100
A	5 yıllık yaşam süresi %50-75
B	3 yıllık yaşam süresi %50
C	1 yıllık yaşam süresi %50
D	Ortalama yaşam süresi 3 ay

UCSF (University of California at San Francisco) Kriterleri (Soliter lezyon ≤ 6.5 cm veya < 4.5 olmayan ve total tümör çapı ≤ 8 cm olan ≤ 3 lezyon) ile de anlamlı sonuçlar saptanmasına rağmen Milan kriterleri ile fark saptanmaması nedeniyle pratikte sık kullanılmamaktadır (55).

Prognoz ile daha iyi ilişkili olduğu ileri sürülen ve total tümör hacmini temel patoloji laboratuvarında eksplante karaciğerde total tümör hacmi > 115 cm³ olanlarda transplante edilen karaciğerde HCC nüksünün daha yüksek olduğu görülmüştür (34). Hsu ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada BT görüntülerinde tümörün en geniş çapı kullanılarak tümör hacmi hesaplanmış ve total tümör hacmi ile yaşam süresi arasında negatif ve istatistiksel anlamlı ilişki bulunduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada total tümör hacmi, Child-Pugh skoru ve AFP'yi kapsayan bir evreleme sistemi kullanılmış ve prognozla iyi bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir(35).

Karaciğer ve tümör kitlesi düzgün bir geometrik şekle sahip olmadığı için en geniş çaplar ölçülerek hacmin hesaplanması doğru sonuç vermeyecektir. Cavalieri yöntemi düzensiz bir şekilde olan maddelerin hacmini hesaplamak için Bonoventura Cavalieri tarafından üç asır önce geliştirilmiştir. Cavalieri, düzensiz şekilde olan maddelerin hacimlerinin paralel kesitlere ayrılarak hesaplanabileceğini ortaya koymuştur. Hacmi hesaplanacak madde birbirlerine paralel olacak şekilde ve eşit aralıkta kesitlere ayrılarak her bir kesitin ayrı ayrı yüzey alanı hesaplanır. Yüzey alanı ile kesit kalınlığı ile çarpıldığında o kesitin hacmi hesaplanır. Bütün kesitlerin hacimleri toplandığında o maddenin hacmi hesaplanmış olmaktadır. Son zamanlarda Cavalieri yöntemi bazı organların hacim hesaplamalarında kullanılmaktadır. Ancak literatürde Cavalieri yöntemi

ile HCC'de tümör dokusu ve tümör dışında kalan karaciğer hacminin hesaplanması konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda Cavalieri yöntemi ile hem MR hem de BT görüntülerinden karaciğer hacim ölçümünün gerçek karaciğer hacminden istatistiksel anlamlı fark göstermediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda Cavalieri yönteminde gözlemciler arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (36,38).

Hepatoselüler kanser nüksü; küratif tedavisi zordur ve sadece seçilmiş vakalarda karaciğer nakli uygulanabilir. Farklı yazarlar HCC nüksüne yol açabilen farklı kriterler (Tümör büyüklüğü, Pre-operatif AFP>200 ng/mL, Bilobar lezyonlar, Vasküler invazyon, Histolojik diferansiyasyon) öne sürmüşlerdir.

4.1.7. Tedavi

HCC'de küratif tedavi cerrahidir ve uygulanabilecek cerrahi tedavi yöntemleri kama rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi ya da tranplantasyon olarak sıralanabilir. Ancak HCC gelişen karaciğerlerin çoğunluğunda siroz olduğu için tümörün cerrahi olarak çıkarılması sıklıkla mümkün olmamaktadır. Hastaların karaciğer tranplantasyon listesinde 6 aydan daha uzun süre kalacağı öngörülürse radyolojik tedaviler ile köprü tedavisi düşünülür (RF, TAKE, RE gibi). Tümör boyutu kriterleri aşanlar, vasküler invazyon ve uzak metastaz varlığı ve AFP > 1000 ng/ml (tranplantasyon önerilmiyor) olan hastaların tranplantasyon listesinden çıkarılmaları düşünülür.

- Karaciğer rezeksiyonu
- Karaciğer tranplantasyonu
- Köprü tedavileri
 - o Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)
 - o Perkütan Ablasyon Tedavileri
 - Radyofrekans ablasyon
 - Perkütan etanol enjeksiyonu
 - Diğer daha az yaygın kullanılan metodlar
 - Kriyoterapi
 - Mikrodalga tedavisi
 - Lazer tedavisi

- Sıcak salin enjeksiyonu

4.1.7.1. Cerrahi Rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon yapılacak olan hastalar karaciğer fonksiyonu ve tümör yayılımı için ayrıntılı şekilde değerlendirilerek seçilmelidir. Öncelikle hastanın cerrahi rezeksiyona uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalar Tablo 7’de özetlenmiştir. Altta yatan karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği potansiyeli nedeniyle major hepatektominin riski yüksektir (%5-10 mortalite) (64). Vasküler yayılım veya metastaz gelişen hastalarda rezeksiyon yapılmamalıdır. Cerrahi rezeksiyon HCC için küratif tedavi olmasına rağmen 5 yıllık rekürrens oranı %70 civarındadır (39). Asiti olan veya yakın zamanda varis kanaması öyküsü olan Evre I-II HCC’li Child B-C hastalarda tedavi seçeneği olarak öncelikle karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir (64).

Tablo 7. Cerrahi Tedaviye Uygun Olmayan Hastalar

- Tümörün derinde veya vital yapılara yakın yerleşimi
- Ekstrahepatik yayılım olması
- Komorbid tıbbi sorunların varlığı
- Geride bırakılacak karaciğer dokusunun yeterli yaşamsal fonksiyonu gösteremeyeceğine inanılan durumlar

Cerrahi uygulanacak olgularda uzun dönem sağkalımın en iyi belirleyicileri preoperatif portal hipertansiyon ve hiperbilirubinemi varlığıdır. Cerrahi sonrası gerçek anlamda kür olguların %5’inden azında görülür. Bu oranın düşük olması postoperatif adjuvant tedavilerin uygulanmasını gerektirmektedir (66,67,68,69,70).

4.1.7.2. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalığı ve Milan kriterlerine göre en çok yarar sağlayacak olan HCC hastalarında tek küratif tedavidir (13,54). Karaciğer transplantasyonu karaciğerdeki tümörün tamamen çıkarılmasını ve zemindeki sirotik karaciğer yerine sağlam bir karaciğerin konulmasını sağladığı için HCC tedavisinde idealdir. Ancak tümör karaciğer dışına yayılmışsa karaciğer nakli endike değildir. Bir çalışmada; Milan kriterlerine göre (Tek lezyon <5 cm veya 3 lezyon ve çapları <3 cm, major damar invazyonu veya metastaz yok) karaciğer nakli yapıldığında 5 yıllık yaşam süresi %75 ve tümör nüksü %10-15'dir. Başka bir çalışmada, toplam tümör çapı <7 cm olan hastalarda karaciğer naklinden sonra benzer yaşam süresi ve nüks oranı bulunmuştur (40,42).

Literatürlerde 5 yıllık sağkalım karaciğer transplantasyonu sonrası %74 olarak bildirilmiştir. Bu hasta grupları, tümörün 5 cm'den küçük olduğu ve üçten az lezyonun bulunduğu hastalardır. Fakat, gerek cerrahi rezeksiyonun, gerekse transplantasyonun olumlu sonuçları randomize kontrollü çalışmalarla henüz gösterilememiş olması önemli bir eksikliktir. (69, 70)

Transplantasyon Endikasyonları:

Erişkin yaş grubunda çeşitli karaciğer hastalıklarından dolayı oluşan metabolik olaylar karaciğer transplantasyon endikasyonu için major nedenlerdir. Ancak fulminan karaciğer yetmezliği veya kronik son dönem karaciğer hastalığı zemininde gelişen akut olaylar sonucunda da acil transplantasyon gerekebilir. Transplantasyonun hangi segmentten yapılacağı kararının verilmesi kadar hangi zamanda yapılacağı kararının verilmesi de çok önemlidir.

Transplantasyon Komplikasyonları:

Karaciğer transplantasyonu sonrası hastalarda operasyona bağlı olarak enfeksiyon, kanama, pulmoner tromboemboli gibi cerrahi sonrası oluşabilecek olan komplikasyonlar görülebileceği gibi greft kanlanması ve drenajındaki bozukluklar sonucu hepatik yetmezlik tablosu da ortaya çıkabilir.

Transplantasyon sonrası ilk bir yıl içinde alıcıda %65-70 oranında hipertansiyon ortaya çıkabilir (81). Bu komplikasyon birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir ancak en sık nedeni kalsinörin inhibitörlerinin ve steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkar.

Posttransplant hastalarda erken dönemde siklosporin ya da takrolimus kullanımı sonrasında renal vazokonstriksiyona bağlı olarak nefrotoksisite veya akut tubuler nekroz ortaya çıkabilir.

Prednison, takrolimus ve siklosporin kullanımı, özellikle operasyon sonrasında kilo alımı sonucu ortaya çıkabilen bir başka komplikasyon ise diyabettir. Sonuçları çok net olmasa da özellikle HCV nedeni ile organ ihtiyacı olan hastalarda diyabet gelişme riski yüksektir (82). Oral antidiyabetik kullanılarak kan şekeri regüle olan hastalarda transplantasyon sonrası insülin ihtiyacı ortaya çıkarken %13-30 hastada yeni tanı DM ortaya çıkabilmektedir (83). Takrolimus kullanımına bağlı olarak diyabet gelişme riskinin siklosporin kullanımından daha sık ortaya çıkabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (84).

Transplantasyon sonrası ortaya çıkan sık bir komplikasyon da hiperlipidemidir. Operasyon sonrası yaygın olarak HDL kolesterol seviyeleri düşük olarak saptanan hastalarda ayrıca %16-43 oranında hiperkolesterolemi ortaya çıkarken, %40-47'sinde ise hiperlipidemi ortaya çıkmaktadır (85). Hastalarda hiperlipidemi ilk bir ayda ortaya çıkıp bir yıl içinde normale dönerken kolesterol seviyesi ilk altı ayda yavaş yavaş yükselir, sonrasında normale dönmez ve plato çizer. Transplantasyon öncesi hiperlipidemisi olan hastalarda sonrasında da hiperlipidemi gelişme riski anlamlı olarak yüksektir (86).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite riski artmış olan posttransplant hastalarda kardiyovasküler risk artar. Daha yaşlı ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerine preop dönemde de sahip olan hastalarda özellikle operasyon sonrası dönemde uzun süre izlem yapıldığında kardiyovasküler risk anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (87).

Kullanılan kortikosteroidlerin yan etkilerinden biri olan osteopeni transplantasyon sonrasında sık olarak karşılaşılan bir problemdir. Ayrıca yapılan hayvan deneyleri siklosporin ve takrolimusun da kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu göstermiştir.

Karaciğer transplantasyonu sonrasında malignite riski anlamlı olarak yükselmiştir (88). Posttransplant hastalarda non-hodgkin lenfoma başta olmak üzere lenfoproliferatif hastalıkların ortaya çıkma olasılıkları normal popülasyona göre 30-50 kat yükselmiştir. Özellikle HCV ile enfekte hastalarda, 50 yaşın üzerinde ve alkolik sirozlu hastalarda risk anlamlı olarak yüksektir (89). Deri kanserleri özellikle bazal hücreli kanser, akciğer kanseri, ve servikal kanserlerin görülme olasılıkları artmıştır (88). Fakat genel popülasyona oranla yeni gelişen akciğer kanseri sıklığının artmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (90).

Posttransplant hastalarda major mortalite nedeni enfeksiyonlardır (91). İmmünesupresif ajanların çok yoğun olarak kullanıldığı özellikle ilk aylarda ortaya çıkan ciddi enfeksiyonlar mortalite ile sonuçlanabilmektedir.

Bunların dışında halsizlik, yorgunluk, seksüel disfonksiyon, hatta hiperürisemi ve gut ortaya çıkabilecek komplikasyonlar arasındadır.

Vasküler invazyon ve kötü tümör diferansiyasyonu gibi birkaç prognostik faktör varlığında karaciğer transplantasyonu sonrası HCC nüksünün göstergeleridir. Milan kriterleri dahilinde ve vasküler invazyon veya metastaz lehine bulgusu olmayan hastalar karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirmeye alınır. Bu kriterler ile 1 yıllık sağkalım %90, 5 yıllık sağkalım oranı %75 ve nüks <%25 olarak saptanmıştır (71,72,73). Birleşik Organ Paylaşımı Ağı (UNOS) puanlama sistemi artık HCC'si olan hastalara ilave puanlar vermektedir. Bu da daha erken transplantasyon yapılabilmesine olanak sağlamıştır.

4.1.7.3. Lokal Ablasyon

Lokal ablatif tedaviler lezyon boyutu 3-5 cm'ye kadar olan, rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu yapılamayan hastalarda uygulanan tedavilerdir. Radyofrekans ablasyonda ısı kullanılmaktadır. 3-4 cm'lik bir tümör için maksimum büyüklükteki sonda dizileri 7 cm'lik nekroz alanı oluşturmaktadır. Isı güvenilir şekilde nekroz alanı içindeki hücreleri öldürmektedir (64). Perkütan etanol injeksiyonu (PEI) 3 cm çapa kadar olan lezyonlara güvenli ve efektif olarak uygulanabilir. Bu yöntemin cerrahi rezeksiyon kadar sağ kalım oranı sağladığı gösterilmiştir. Sert olan sirozlu karaciğer zeminindeki yumuşak

HCC lezyonları karaciğer dışına sızıntı olmadan yüksek miktarlardaki etanolün enjeksiyonuna izin vermektedir. Bu yöntemle genelde birden fazla enjeksiyon seyansı gerektirmektedir (ortalama üç) (64). Radyofrekans ablasyon (RFA) 5 cm çapa kadar olan lezyonlara uygulanabilir. Sonuçları cerrahi rezeksiyona benzerdir. RFA perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi yaklaşımla yapılmaktadır. Bu yöntemin komplikasyon oranı PEI'den daha düşüktür. Ancak lezyon büyük damarlara veya büyük safra yollarına komşuysa RFA yerine PEI tercih edilmektedir (41, 42).

RadyofrekansAblasyon	Perkütan	Etanol	İnjeksiyonu
Komplikasyonları:	kontrendikasyonları:		
- Tümör nüksü	-	Massif asit	
- Hemotoraks	-	Şiddetli koagülopati	
- İntraperitoneal kanama	-	İnjeksiyon yapılan yolda tümör	
- Barsak perforasyonu	-	ekilmesi	
- Ölüm (<%1)			

4.1.7.4. Transarteryel Kemoembolizasyon

TAKE, karaciğer fonksiyonları kısmen korunmuş (Child A veya B evresi) fakat tümörün büyüklüğü, sayısı veya lokalizasyonu nedeni ile lokal ablatif tedavi uygulanamayan veya nakil öncesi köprü olarak kullanılan bir tedavidir. HCC kitlesi arteryel desteğini büyük oranda hepatik arterden sağlamaktadır. TAKE, tümörün kan dolaşımını engellemesi ve sitotoksik kemoterapinin tümör içine doğrudan verilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, kemoterapi ajanlarının lipiodolle veya tek başına veya prokoagulan maddenin hepatik arter içine enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Lipiodol, kemoterapi ajanlarının tümör içinde tutunmalarında yardımcı bir maddedir. Sıklıkla kullanılan kemoterapötik ajanlar Doksorubisin, Adriamisin, Sisplatin, Mitoksantron ve Mitomisin C'dir. TAKE uygulaması ile hepatik arterin oklüzyonu sonucunda tümöre gelen kan akımı engellenmekte ve böylece kemoterapi ajanlarının etkinliği artmaktadır. TAKE yöntemi için kesin kontrendikasyon olan durumlar ise; hepatopedal kan akımının olmaması

(portal ven trombozu), portosistemik şant mevcudiyeti, böbrek yetmezliği, ekstrahepatik metastaz ve ileri karaciğer disfonksiyonudur. Serum bilirubin >2 mg/dl, LDH >425 U/L, AST>100 U/L, tümör büyüklüğünün karaciğerin %50'sinden büyük olması, kalp veya böbrek yetersizliği, asit, son dönem varis kanaması veya ciddi trombositopeni rölatif kontrendikasyon durumlarıdır. Bu yöntemle 2 yıllık yaşam süresi %20-60 arasında değişmektedir (13,14).

TAKE komplikasyonları:

- Postembolizasyon sendromu
 - o Karın ağrısı
 - o Paralitik ileus
 - o Ateş yüksekliği (<%10-27)
- İskemik kolesistit
- Hepatik infarkt
- Biliyer darlıklar
- Spontan bakteriyel peritonit
- Tümör rüptürü
- Biloma
- Sepsis ve ölüm (%4)

4.1.7.5. Kemoterapi

HCC'de alkilleyiciler, antitümör antibiyotikler, bitkisel alkoidler, platin deriveleri, prokarbazin, östrojen reseptör modülatörleri ve somatostatin tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. Ancak etkinlikleri %20'yi geçmemiştir ve karaciğer disfonksiyonu nedeni ile yan etkileri fazladır. HCC tedavisinde kemoterapi önerilmemektedir (13,43).

4.1.7.6. Moleküler hedef tedavisi: Sorafenib

Sorafenib oral bir multikinaz inhibitörü olup; Raf kinaz, vasküler endotelial growth faktör reseptör (VEGFR) ve platelet kaynaklı growth faktör reseptör (PDGFR)

sinyalizasyon yollarını hedefler. Sorafenib'in, ileri evrede HCC'si olan 602 hastada sağ kalımı yaklaşık 3 ay artırdığı gösterilmiştir (44). Asya-Pasifik bölgesinden yapılan başka bir çalışmada; Sorafenib'in toplam sağ kalımda iyileşme ve tolere edilebilir yan etki profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Potansiyel olarak küratif rezeksiyon sonrası veya RFA'dan sonra sorafenib kullanılması (STROM çalışması), TACE ile kombine sorafenib kullanılması (SPACE çalışması) halen devam etmektedir (1).

Hepatoselüler karsinom için bazı yeni tıbbi tedaviler:

- EGF reseptör antikoru
- Erlotinib/Gefitinib
- Kinaz antagonisteri, Sorafenib
- K vitamini
- Interlökin 2
- ¹³¹I-etiodol (Lipiodol)
- ¹³¹I-Ferritin
- ⁹⁰Yttrium mikrokürecikleri
- ¹⁶⁶Holmiyum
- Üç boyutlu konformal radyasyon
- Proton ışını yüksek doz radyoterapi
- Anti-anjiogenez stratejiler, Bevakizumab

4.1.7.7. Transarteryel Radyoembolizasyon

Transarteryel radyoembolizasyon (TARE) tedavisi, Yttrium-90 ile doyurulmuş mikrokürecikler veya reçine boncuklar kullanılarak yapılmaktadır. Bu yöntem, rezeke edilemeyen, portal ven invazyonu olan veya multipl odaklı HCC tedavisinde tercih edilmektedir. Yöntemin TAKE ile benzer etkinlikte, makul güvenlik düzeyinde ve oldukça iyi tolere edildiği ileri sürülmektedir. Ancak halen uzun dönemdeki etkinliği ve yan etki profilini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır (46,47). İşlem öncesinde karaciğer dışına şant varlığının araştırılması amacıyla ^{99m}Tc-MAA (Albumin) sintigrafisi uygulanmalıdır. %10-20 oranında şant mevcudiyetinde doz azaltılmalıdır, >%20 şant varlığında ise radyoembolizasyon uygulanmamalıdır (74).

5. MATERYAL VE YÖNTEM

Haziran 2011 ile Aralık 2013 arasında İstanbul Bilim Üniversitesi Şişli Florence Nightingale Hastanesi Organ Nakli Bölümünde hepatoselüler kanser nedeniyle canlı vericiden karaciğer nakli uygulanmış olan hastaların dosyaları Karaciğer Transplantasyonu birimi veritabanından retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların başvuru sırasındaki karaciğer fonksiyonlarını gösteren biyokimyasal değerleri, tümör belirteci olarak transplant öncesi AFP değeri, transplant öncesi radyolojik değerlendirmeler sonucundaki tümör boyutu, sayısı ve özellikleri, PET-BT görüntülemesi, explant karaciğerdeki tümör histolojik özellikleri dosyalardan elde edilmiştir.

Tüm hastaların klinik ve farmakolojik öyküsü alınmış, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BMI) ölçümünü de içine alacak şekilde yapılmış olan fizik muayeneleri kayıta alınmıştır. Her hastada, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), açlık glukoz, serum kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, demir, TDBK, ferritin, IgG, IgM, IgA, bakır, seruloplazmin, ANA, AMA, ASMA, LKM-1 (IFAT), hepatit B ve C için serolojik testler (ikinci jenerasyon ELISA testleri), serbest T3, serbest T4, TSH (RIA) tayini yapılmıştır.

Transplant öncesi radyolojik değerlendirme tek bir radyolog tarafından ve PET/BT değerlendirmesi ayrı bir nükleer tıp uzmanı tarafından ve histolojik değerlendirme bu verilerden bağımsız olarak tek bir patolog tarafından kör olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8: Radyolojik HCC Milan ve UCSF Kriterleri.

Milan Kriterleri	UCSF Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Tek HCC nodülü < 5 cm	<ul style="list-style-type: none">• Tek HCC nodülü < 6.5 cm
<ul style="list-style-type: none">• Veya en fazla 3 HCC nodülü, en büyüğü < 3 cm	<ul style="list-style-type: none">• Veya en fazla 3 HCC nodülü, en büyüğü < 4.5 cm
<ul style="list-style-type: none">• Major vasküler yapılara ve lenf nodlarına invazyon olmayacak	<ul style="list-style-type: none">• Total tümör çapı < 8 cm

Hastaların transplant öncesi radyolojik olarak Milan kriteri içinde olma ve olmama, UCSF kriterleri içinde olma ve olmamasına göre gruplandırılmıştır. (Tablo 8) (54,55).

Ultrasonografi incelemeleri aynı radyolog tarafından supin pozisyonda Toshiba Applio cihazı kullanılarak 3.5 MHz'lik konveks prob kullanılmış olup inceleme öncesinde hastalara USG incelemenin detayları, olası katkıları ya da yan etkileri konusunda bilgilendirilmiştir.

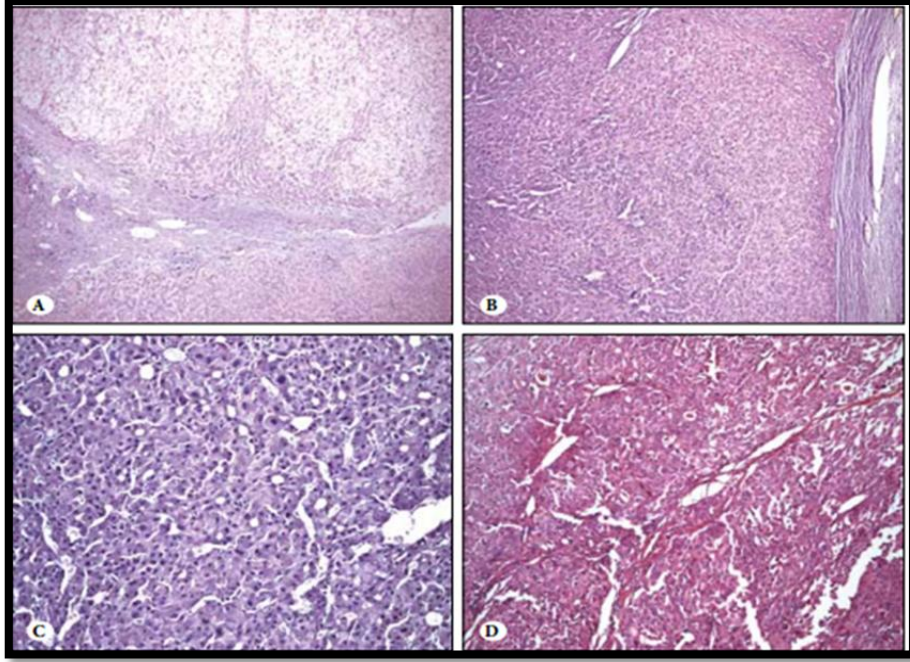
BT incelemeleri 16 dedektörlü Siemens Somatom multidedektör ile BT yapılmıştır. İnceleme spiral BT yöntemi ile 4mm'lik kolimasyon ve 1mm'lik kesit kalınlığı kullanılarak yapılmıştır. Hastalara 100 ml iyot içerikli kontrast madde 4 ml/sn hızla IV enjeksiyon yapılarak kontrast maddesiz, arterial faz, portal venöz faz, geç venöz faz elde olunmuştur.

MR görüntüleme 1.5 Tesla MR cihazında T1 ağırlıklı gradient eko sekanslı ve T2 ağırlıklı yağ baskılamalı TSE sekansı kullanılarak aksiyel ve koronel sekanslarda görüntüler alınmıştır. 15 ml gadolinyum içerikli kontrast madde 2 ml/sn hızla hastaya verildikten sonra 3D VIBE sekansı kullanılarak ve 1.5 mm kesit kalınlığı alınarak arterial, portal venöz, geç venöz ve gerektiğinde hepatobilier faz görüntüler elde olunmuştur. Hastalara ayrıca aksiyel planda T2 ağırlıklı yağ baskılanmalı difüzyon MR görüntülemeleri uygulanmıştır.

PET/BT incelemeleri, hastaya IV olarak FDG enjeksiyonundan ve standart 1 saat bekleme süresinden sonra Siemens Biograph Sensation 16 Slice Scanner ile kafa tabanından uyluk orta kısmına kadar hastanın boyuna ve kilosuna uygun olan yatak pozisyonunda BT ve PET görüntüleri alınmıştır. BT, yer belirleme ve atenüasyon düzeltilmesi için kullanılmıştır.

Histopatolojik incelemede doku örnekleri cerrahi müdahalenin hemen sonrasında işleme alınmış olup analizi için, tüm numuneler gece boyunca doku işlemi sonrası, %10'luk nötral tamponlu formalin içinde sabitleyip, parafin içerisinde bekletilmiştir. Standart 4-µm doku bölümleri hazırlanmış ve ışık mikroskopisi analizi için hematoksilin-eosin ile boyanmıştır. Doku derecesi Edmonson ve Steiner kriterine göre "iyi farklılaşmış-1. derece", "orta seviyede farklılaşmış-2. derece", "kötü farklılaşmış-3. derece" ve "farklılaşmamış-4. derece" şeklinde değerlendirilmiştir. Patolojik evreleme TNM 7.

versiyona göre gerçekleştirilmiştir. Grade I,II,III,IV ve histolojik olarak vasküler invazyon, lenfatik invazyon varlığı bakılmıştır.

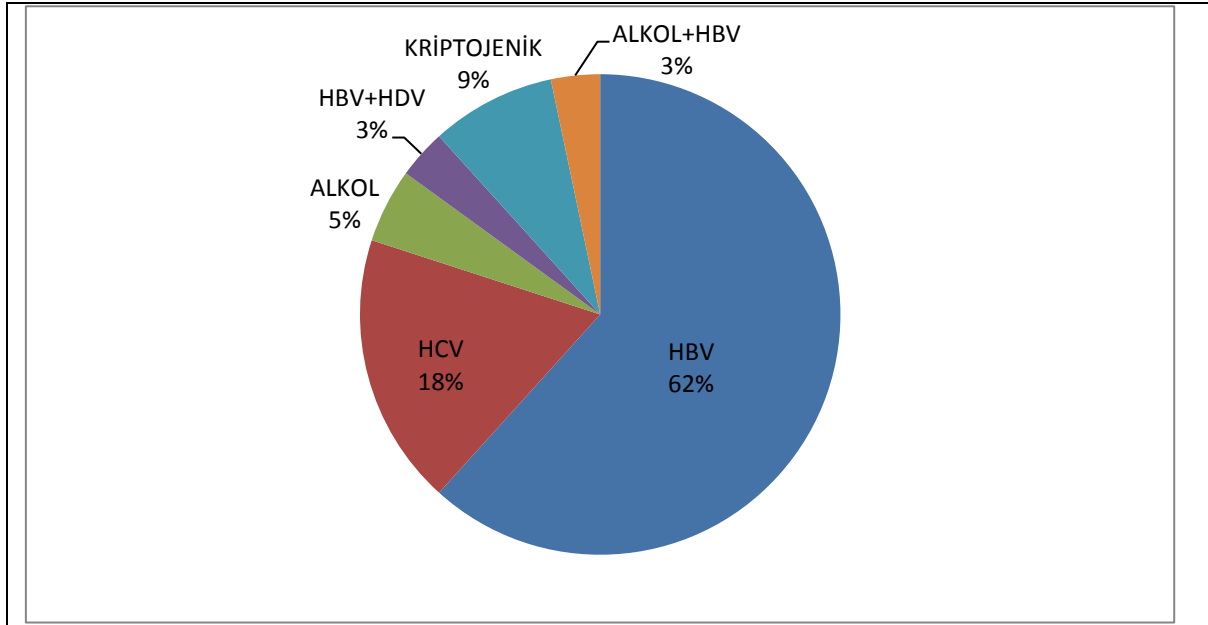


Resim 2. Mikroskopik HCC görüntüleri (A. Grade I, HE; x40, B. Grade II, HE; x100, C. Grade II, HE; x200, D. Grade III, HE; x200).

İstatistiksel analizde; veriler bilgisayar ortamında Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 11.'e kaydedilmiştir. One way Anova ve Student T testi ile kategorik değişkenler ile sürekli değişkenler, Ki-kare ile kategorik değişkenler karşılaştırılmış, univariet ve multivariet analizler, lojistik regresyon analizleri ile değişkenler karşılaştırılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Korelasyon için Pearson ve Spearman kullanılmıştır.

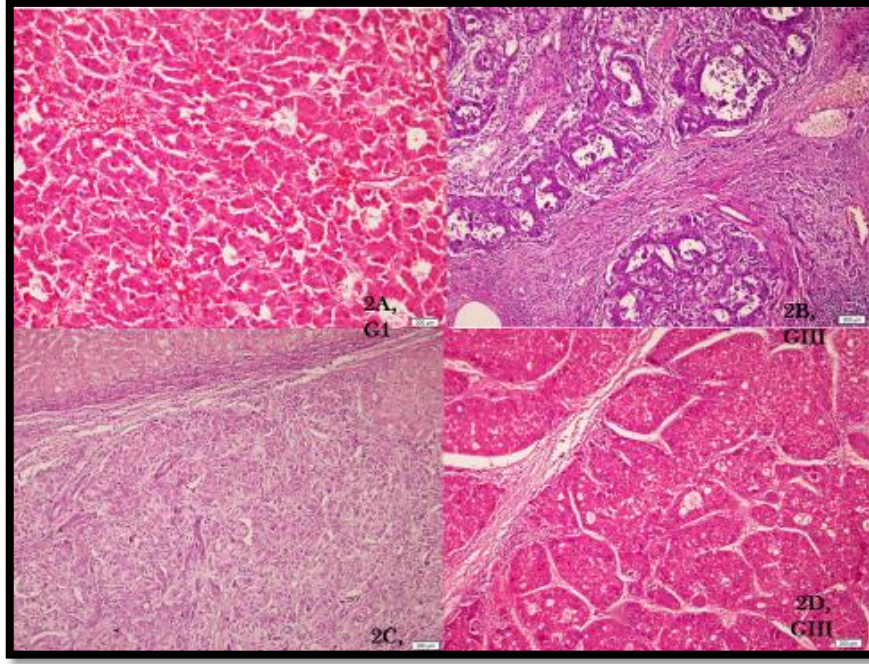
6. BULGULAR

Çalışmaya 55'i erkek, 5'i kadın olmak üzere toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 53.8 ± 7.99 (23-69) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama takip süresi 20.6 ± 10.96 (2-43) ay olarak saptanmıştır. Hastalığa sebep olan etiyolojik faktörler açısından değerlendirildiğinde 37 hastada (%61.7) HBV, 11 hastada (%18.3) HCV, 3 hastada (%5) Alkol, 2 hastada (%3.3) HBV+HDV, 2 hastada (%3.3) Alkol+HBV ve 5 hasta (%8.4) kriptojenik olarak tespit edilmiştir (Şekil 3). Hastaların 29'u Child A, 18'i Child B ve 13'ü Child C skoruna sahip olup ortalama Child skoru 7.1 ± 2.21 olarak saptanmıştır. Ortalama MELD skoru ise 12 ± 5.35 (6-29) olarak saptanmıştır. Hastalarda tespit edilen ortalama AFP 103.5 ± 155.13 (1.54-698) ng/ml olarak saptanmıştır.



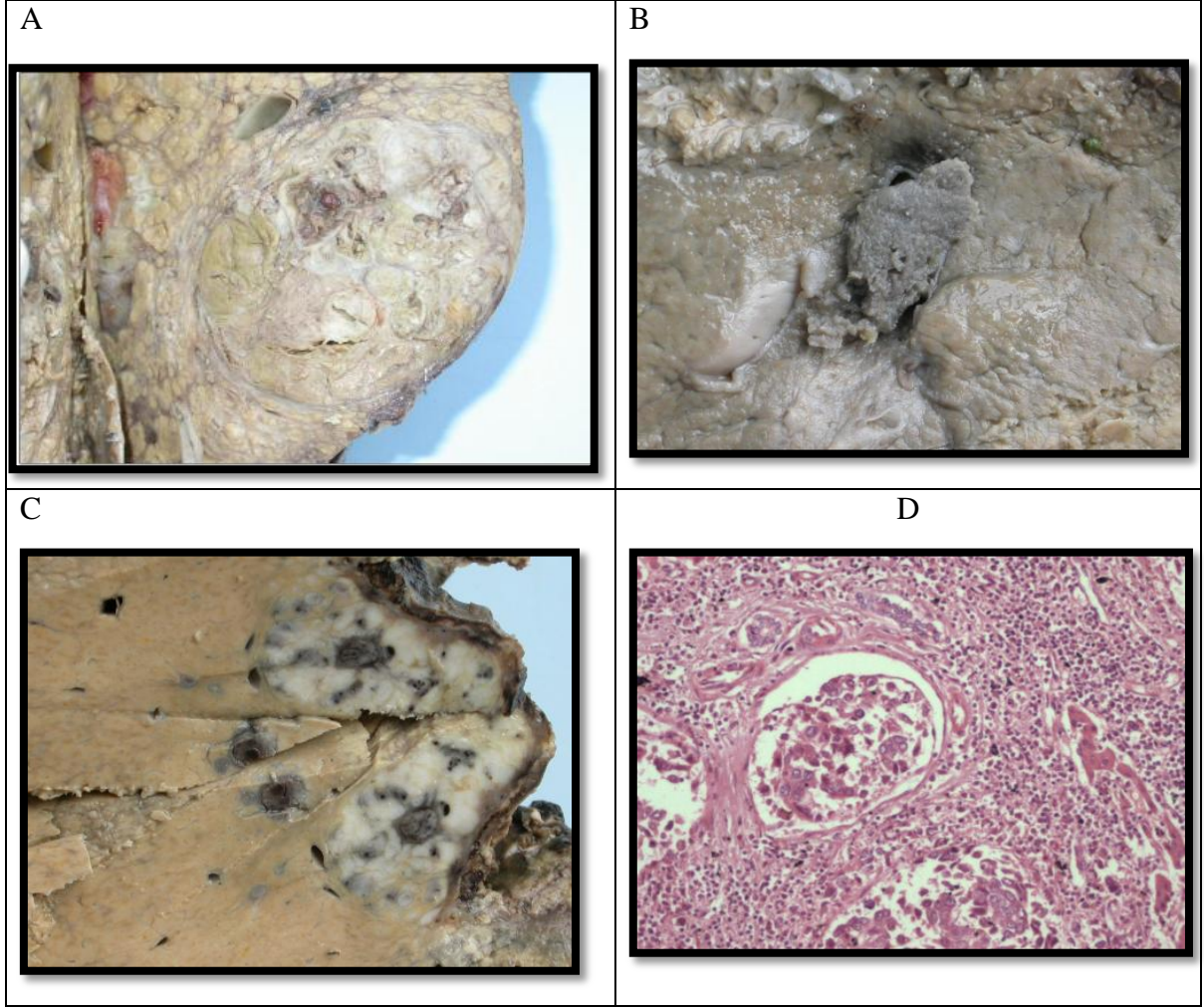
Şekil 4. Çalışmaya Dahil Olan Hastaların Etiyolojik Dağılımı

Milan kriterlerine göre incelendiğinde 34 hasta Milan içi, 26 hastada Milan dışı olarak saptanmıştır. UCSF kriterlerine göre ise 42 hastada tümör UCSF içi, 18 hastada UCSF dışı olarak tespit edilmiştir. Ortalama tümör sayısı 3.8 ± 2.06 (1-11) ve ortalama tümör çapı 3.8 ± 2 (1-11) cm olarak saptanmıştır. Tümörlerin histolojik grade açısından değerlendirilmesinde ise 6 hastada grade1, 31 hastada grade 2 ve 23 hastada ise grade 3 olduğu görülmüştür (Resim 3).



Resim 3. Hepatosellüler karsinom **2A.** Trabeküler ve glandüler patern, **2B.** Glandüler patern, **2C.** Glandüler ve solid, **2D.** Solid ve glandüler patern, Grade III (HE; $\times 200 \times 100$, $\times 200 \times 100$)

Histopatolojik incelemede 53 hastada mikrovasküler invazyon tespit edilmemiştir (Resim 4). Histolojik evrelemeye göre istatistiksel olarak PET/BT tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.82$).



Resim 4. Hepatoselüler karsinom **A.** Makroskopik görünümü, **B.** Vasküler invazyon, **C.** Vasküler invazyon, **D.** Vasküler invazyon mikroskopik görüntüsü

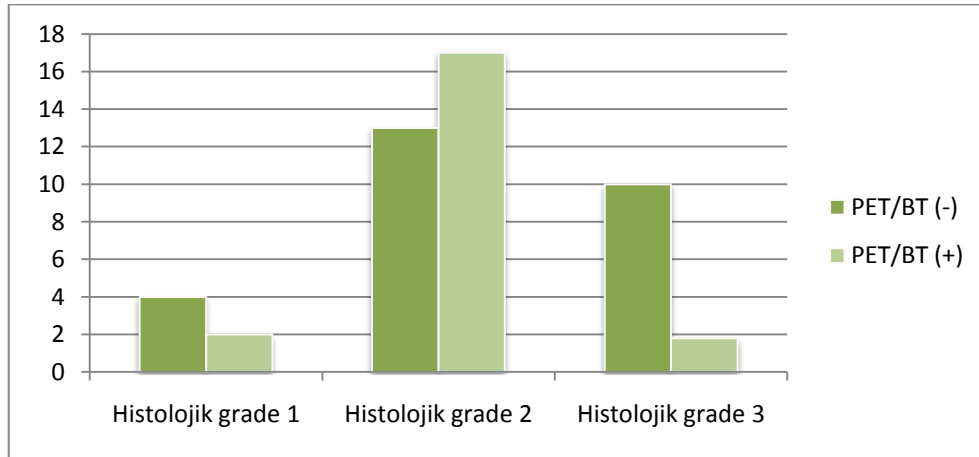
Hastaların pre-operatif yapılan PET/BT incelemesinde 31 hastada tutulum tespit edilirken 27'sinde ise tutulum saptanmamıştır. PET/BT tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında yapılan univariyant analizde bu iki grup arasında yaş, serum AFP düzeyi ve MELD skoru arasında anlamlı bir fark bulunmazken, ortalama tümör çapı anlamlı bir şekilde PET/BT pozitif hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0.003$) (Tablo 4).

Tablo 9. PET/BT Pozitifliği İle Parametrelerin Karşılaştırılması

	PET Pozitif (n=31)	PET Negatif (n=27)	P
AFP	120±165.64	88.1±148.99	0.44
Yaş	53.2±8.63	54.4±7,38	0.56
Takip Süresi	21.9±10.82	20.5±10.56	0.62
MELD	11.5±5.25	13.4±5.59	0.18
Tümör Çapı	4.3±2.27	3.2±1.7	0.03

PET/BT’de tutulum tespit edilmiş olan 31 hastanın 15’i, tutulum tespit edilmeyen 27 hastanın 10’u Milan dışı olarak tespit edilmiştir. UCSF kriterleri açısından değerlendirildiğinde ise, PET/BT’de tutulum olan 31 hastanın 20’si, tutulum olmayan 27 hastanın 10’u UCSF dışı olarak tespit edilmiştir. Hastaların Milan ve UCSF kriterlerine göre PET/BT tutulumu incelendiğinde istatistiksel derecede anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.38 ve 0.43).

Çalışmamızdaki hastalarda mevcut olan ortalama tümör sayısı 3.8 ± 2.06 (1-11) ve ortalama tümör çapı 3.8 ± 2 (1-11) cm olarak saptanmış olup nüks açısından tümör sayısı ve çapı tek başına anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca tümörün histolojik özellikleri bakımından 6 hastada grade 1, 31 hastada grade 2 ve 23 hastada ise grade 3 olduğu görülmüş olup tümör histolojisi ile nüks arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak, mikrovasküler invazyon 7 hastada saptanmış olup tümör nüksü bu hastalarda anlamlı olarak artmış ve tümör sayısı ile vasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

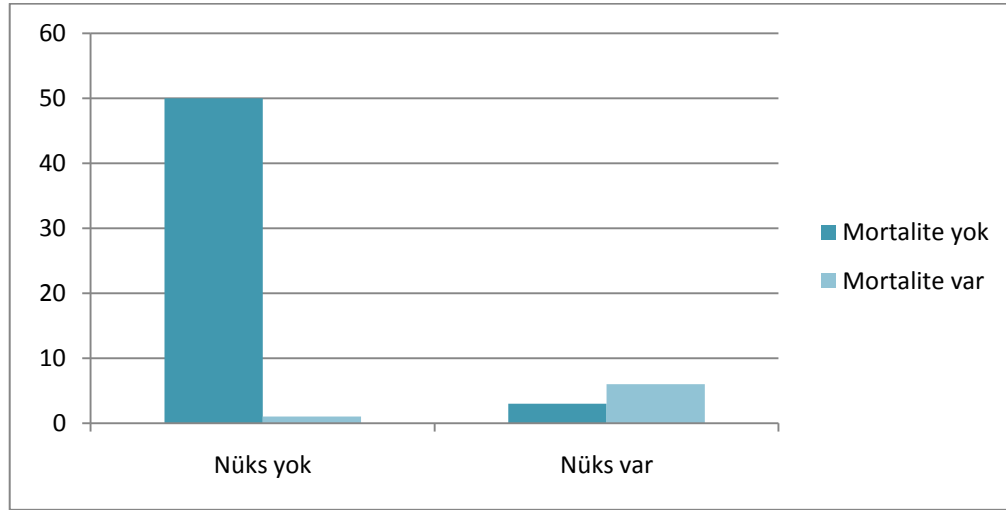


Şekil 5. Histolojik Evre İle PET/BT Pozitifliği Arasındaki İlişki

AFP, yaş, takip süresi, MELD ve tümör çapı ile nüks pozitifliği karşılaştırılması Tablo 10’da gösterilmiştir. 60 hastanın 9’unda tümör nüksü görülürken, takip süresince 7 hasta kaybedildi. PET/BT negatif olan hastanın hiçbirinde tümör nüksü görülmemiş olup pozitif saptanan 31 hastanın 9’unda nüks saptanmıştır (p=0.002). HCC nüksünün transplant sonrası sağkalımı anlamlı derecede olumsuz etkilenmiştir (p=0.000) (Şekil 6).

Tablo 10. Nüks İle Parametrelerin Karşılaştırılması

	Nüks (+) (n=9)	Nüks (-) (n=51)	P
AFP	134.5±156.70	98±155.77	0.52
Yaş	53.8±8.83	53.8±7.92	0.99
Takip Süresi	20.6±11.94	20.6±10.91	0.99
MELD	13.2±7.31	12.3±5.01	0.65
Tümör Çapı	4.8±2.74	3.6±2.74	0.10

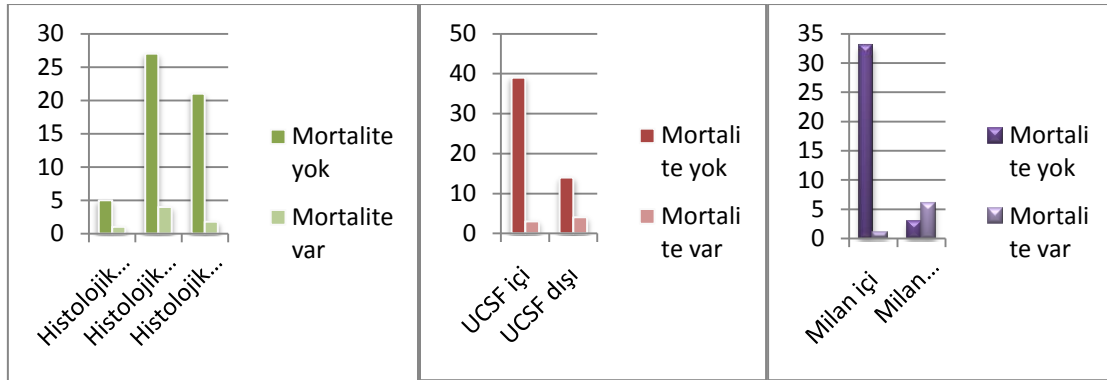


Şekil 6. Nüks Varlığı İle Mortalite Arasındaki İlişki

Milan kriterleri içinde olan hastaların Milan kriterleri dışında olanlara göre sağkalımı incelendiğinde Milan kriterleri dışı olan 26 hastanın 6’sı kaybedilirken, Milan kriterleri içi olan 34 hastanın biri kaybedilmiştir (p=0,02). Ayrıca UCSF kriterlerinin dışında kalan 18 hastanın 4’ü kaybedilirken, içinde kalan 42 hastanın 3’ü kaybedilmiştir (p=0,11). Histolojik evresi 1 olan 6 hastanın 1’i kaybedilirken, evre 2 olan 31 hastanın 4’ü, evre 3 olan 23 hastanın 2’si kaybedilmiştir (Şekil 7). AFP, yaş, takip süresi, MELD ve tümör çapı ile mortalite karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Bu değişkenlerden tümör çapı mortalite ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (p=0.005).

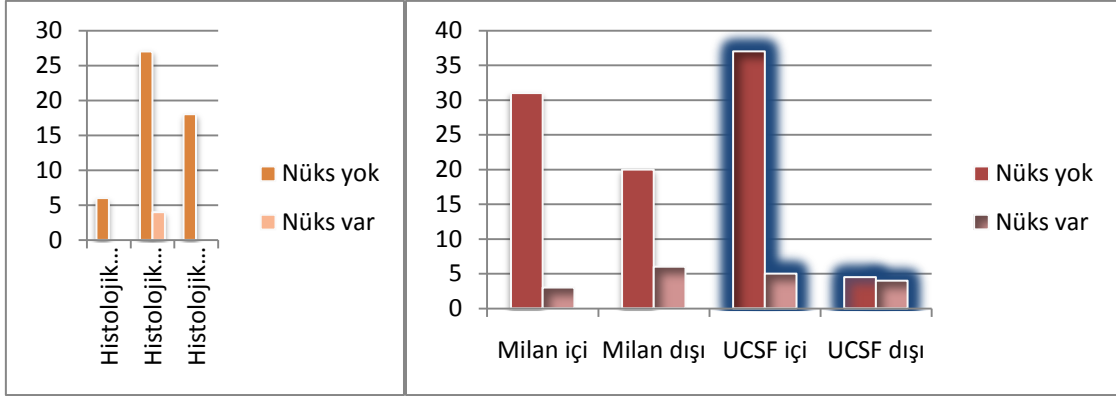
Tablo 11. Mortalite İle Parametrelerin Karşılaştırılması

	Mortalite (+) (n=7)	Mortalite (-) (n=53)	P
AFP	94.2±135.86	104.7±158.62	0.86
Yaş	53.1±8.43	53.9±8.01	0.79
Takip Süresi	23.8±11.62	20.2±10.92	0.42
MELD	12±5.47	12.5±5.39	0.80
Tümör Çapı	5.8±2.83	3.5±1.82	0.005



Şekil 7. Histolojik Grade, Milan ve UCSF Kriterleri İle Mortalite Arasındaki İlişki

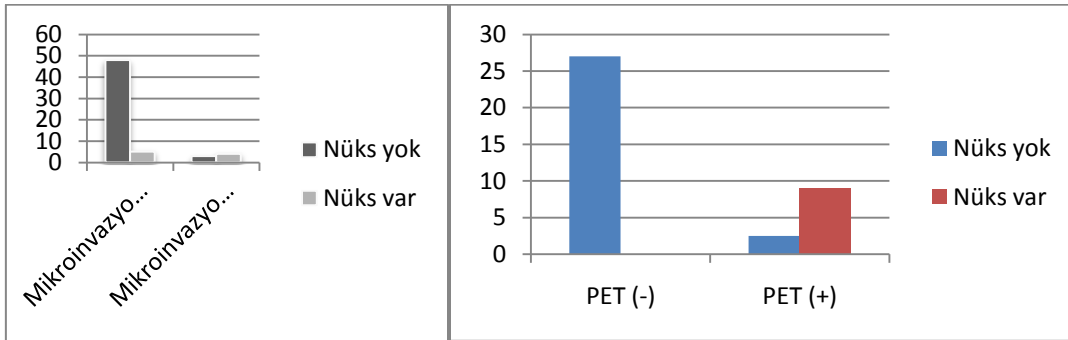
Hastaların histolojik grade derecesi ile nüks oranının karşılaştırılmasında; grade 1 olan 6 hastada nüks saptanmamış olup, grade 2 olan toplam 31 hastadan 4'ünde, grade 3 olan toplam 23 hastanın da 5'inde nüks gözlenmiştir. Milan kriterleri dahilindeki 34 hastanın 3'ünde, Milan dışı 26 hastanın 6'sında nüks gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı şekilde; UCSF kriterleri içinde yer alan 42 hastanın 5'inde, UCSF dışı 18 hastanın ise 4'ünde nüks saptanmış ve yapılan analizler neticesinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Histolojik Grade İle Milan ve UCSF Kriterleri Dahilinde ve Olmayan Hastaların İle Nüks Arasındaki İlişki

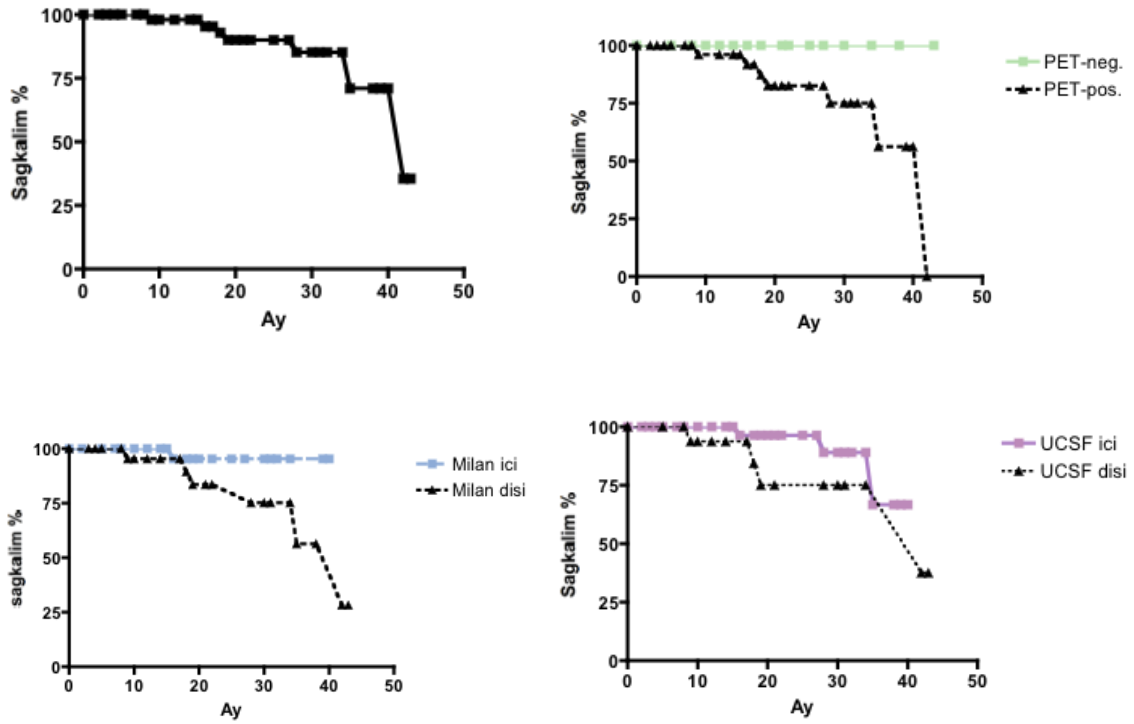
Hastalarda mikroinvazyon varlığı ile nüksün karşılaştırılmasında; mikroinvazyon olmayan toplam 53 hastanın 5'inde, invazyon olan 7 hastanın ise 4'ünde nüks gözlenmiştir ($p=0.05$) (Şekil 9).

PET/BT tutulumu ile nüks varlığı karşılaştırıldığında PET/BT'de tutulum olmayan hastaların hiçbirinde nüks gözlenmezken, PET/BT tutulumu saptanan 31 hastanın 9'unda nüks saptanmıştır ($p=0.00$) (Şekil 9).



Şekil 9. Mikroinvazyon Varlığı ve PET/BT Tutulumu İle Nüks Arasındaki İlişki.

Hastaların genel olarak 1 ve 3 yıllık sağkalımı %97 ve %72 bulunmuştur. Milan içi ve Milan dışı hastaların 1 ve 3 yıllık sağkalımı sırasıyla %100 ve %96 vs %95 ve %76 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.1). UCSF kriterleri açısından UCSF içi ve dışı olarak 1 ve 3 yıllık sağkalım sırasıyla %100 ve %76 vs %92 ve %72 bulunmuş olup anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır (p=0.3). PET/BT’de tutulum olan ve olmayan hastaların sağkalım açısından yapılan karşılaştırılmasında ise 1 ve 3 yıllık sağkalım sırasıyla %95 ve %60 vs %100 ve 100 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.04) (Şekil 10).



Şekil 10. Genel Sağkalım, Milan Kriterlerine Göre, UCSF Kriterlerine Göre ve PET/BT Tutulumuna Göre Sağkalım Eğrileri

7. TARTIŞMA

Hepatoselüler karsinom, karaciğerin en sık görülen ve hepatositlerden kaynaklanan primer malign tümördür. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmekle birlikte en önemli etiyolojik nedenler arasında viral hepatitler ve alkole bağlı gelişmiş olan karaciğer sirozu yer almaktadır. Dünyanın doğusunda HBV ve aflatoksin nedenli olması daha sık görülürken, batıda daha çok HCV ve alkole bağlı olarak gelişir. HCC %20 ila %60 oranında birden çok odak şeklinde tanı alır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ise olguların 2/3'ünde HBV birincil neden olarak bulunmuştur.

Hepatoselüler kanserde tedavi seçenekleri arasında küratif tek tedavi uygun hastalara gerçekleştirilecek karaciğer transplantasyonudur. Karaciğer transplantasyonu ile hem altta yatan siroz, hem de siroz zemininde gelişmiş HCC tedavi edilmiş olacaktır. Ancak her hepatoselüler kanserli olgu transplantasyona uygun olmamaktadır. Uzak organ tutulumu ya da major vasküler invazyon kesin kontrendikasyondur. Hastaların transplantasyondan fayda görmesi ve sağkalımları açısından yapılan sınıflamalar ve kriterler tümörün biyolojik davranışından çok morfolojik özellikleri ile ilgilidir. Bu konuda en çok kabul gören Milan kriterleri (40, 42) ve UCSF kriterleridir (55). Lee ve ark.'nın genişletilmiş kriterler olarak sunduğu ve tek merkez deneyimi sonucunda geliştirdikleri Asan kriterlerinde en büyük tümör çapı 5 cm ve en fazla nodül sayısı 6 olup major vasküler tutulum olmama şartıyla 5 yıllık sağkalım %70 olarak bildirilmiştir (79). Bunun yanısıra Dubay ve ark.'nın yaptığı çalışmada Milan kriteri dışındaki hastalarda histolojik diferansiyasyona bakılmış ve morfolojik özelliklere ilave AFP>400 olması durumunda kötü prognostik özellik olduğu bildirilmiştir (80). Bizim çalışmamızdaki olguların tümünde AFP<400 olup bu nedenle pre-transplant tümör biyopsisi yapılmamıştır.

Mazeffero ve ark.'nın Milan kriterlerine göre karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda Milan içi ise 1 yıllık sağkalım %90, 5 yıllık sağkalım %75 ve nüks oranı <%25 olarak bildirilmiştir. Mount Sinai'de yapılmış olan canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan HCC'li hastaların 3 yıllık sağkalımının araştırıldığı çalışmada Milan içi hastalarda sağkalım %86, Milan dışı hastalarda ise %42 olarak bulunmuştur (58).

Japonya’da yapılan HCC nedenli canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulanmış 316 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada ise; 3 yıllık sağkalım oranı Milan kriterleri içindeki hastalarda %79 bulunmuş iken, Milan dışı hastalarda ise % 60 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada nüks oranı Milan kriterleri dahilindeki canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulanmış hastalarda %1.4, Milan dışında ise bu oran %22.2 olarak saptanmıştır (59). Bu noktada HCC nedenli uygulanmış olan canlı vericili karaciğer nakli veya kadaverik transplantasyon sonrası HCC nüksü veya zamanlamasının farklılığına dair herhangi bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda ise olguların tümü canlı vericili karaciğer transplantasyonu olup, 34 hasta Milan içi, 26 hastada Milan dışı olarak saptanmıştır. Milan kriterlerine göre de 1 ve 3 yıllık sağkalım farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Nüks oranları da benzer olup sırasıyla %8.8 ve %11.9’dur.

Diğer yandan UCSF kriterlerine göre bildirilen sağkalım ve nüks oranı sırasıyla %90 vs <%25’tir (55). UCSF Kriterleri (Soliter lezyon ≤ 6.5 cm veya <4.5 olmayan ve total tümör çapı ≤ 8 cm olan ≤ 3 lezyon) ile de hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar saptanmasına rağmen Milan kriterleri ile fark saptanmaması nedeniyle pratikte sık kullanılmamaktadır (55). Bizim çalışmamızda ise 42 hastada tümör UCSF içi, 18 hastada UCSF dışı olarak tespit edilmiş olup UCSF kriterlerine göre sağkalım 1 ve 3 yıllık sırasıyla %100 ve %76 vs %92 ve %72 olarak bulunmuştur ($p>0,05$).

Son dönemdeki çalışmalarda tekil HCC nedeniyle yapılan transplantasyonda tümör doubling zamanının prognostik faktör olarak kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu amaçla Cucchetti ve ark.’nın yaptığı çalışmada kompanse tek HCC olan hastalarda ilk tedavi seçeneği rezeksiyon iken, tümör doubling zamanını göz önüne alındığında hızlı progresyon saptanıyorsa rezeksiyon sonrası nüksün sık görülmesi nedeniyle tedavide ilk seçeneğin karaciğer nakli olması gerektiğini vurgulamışlardır (60). HCC, yüksek dereceli displastik nodülden (biyolojik orijin olarak uygun olmasa da adenomatöz hiperplazi de denilir) stromal invazyon olması ile ayrılır. Birçok HCC sirotik zemindeki yüksek dereceli displastik nodüllerden gelişir (61). Nüks oluşumunda tümörün morfolojik özelliklerine göre etkili olan faktörler; tümörün sayısı, büyüklük, vasküler invazyon, satellit veya cerrahi sınırlarda tümör varlığı iken biyolojik davranış açısından histolojik grade ve AFP düzeyi olarak sayılabilir (62). 2003 yılında Ege üniversitesinde Nart ve ark.’nın yaptığı çalışmada

tümör çapı ve sayısının vasküler invazyon ile körele olduğu gösterilmiştir (57). Bizim çalışmamızda, ortalama tümör sayısı 3.8 ± 2.06 (1-11) ve ortalama tümör çapı 3.8 ± 2 (1-11) cm olarak saptanmış olup nüks açısından tümör sayısı ve çapı tek başına anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca tümörün histolojik özellikleri bakımından 6 hastada grade 1, 31 hastada grade 2 ve 23 hastada ise grade 3 olduğu görülmüş olup tümör histoloji ile nüks arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak, mikrovasküler invazyon 7 hastada saptanmış olup tümör nüksü bu hastalarda anlamlı olarak artmıştır.

Kim ve ark.'nın transplantasyon sonrası HCC nüksünde PET/BT görüntülemenin yerinin araştırıldığı çalışmalarında 18F-FDG PET/BT'nin HCC tanılı olgularda klinik evreleme için ve özellikle karaciğer dışı 1cm'den büyük metastazların tespitinde özellikle kemik tutulumu açısından oldukça faydalı olabileceği, beyin ve küçük akciğer metastazlarının tespitinde duyarlılığın düşük olduğu gösterilmiştir (53).

Xu ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmada hastaliksız sağkalım oranları 6 aylık %93.5, 1 yıllık %67.7 ve 2 yıllık %46.8 olarak saptanmış olup univaryant analizlerde transplant sonrası HCC metastazı veya nüksünün oluşumunu etkileyen 4 değişken saptanmıştır; PET/BT'de tümörlerdeki metabolik aktiviteyi semi-kantitatif olarak yansıtan bir parametre olan T/B oranı (Target-lezyonun bulunduğu hedef alan/Background oranı) tümör çapı, tümör sayısı ve pre-operatif AFP değeri (75). Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada da canlı vericili karaciğer nakli sonrası erken HCC nüksünün görüntülenmesinde PET/BT'nin yararı tartışılmış olup, takip süresi ortalama 26.1 ay olan 191 hasta değerlendirildiğinde 20 hastada (%10.5) erken nüks (≤ 6 ay), 18 hastada (%9.4) geç nüks saptanmıştır. 25 hastada (%28.8) PET/BT görüntülenmesinde tümör uptake'inin artmış olduğu gösterilmiştir. PET/BT'nin hepatoselüler kanser açısından canlı vericili karaciğer nakli uygulanan hastalarda erken tümör riski açısından bağımsız ve anlamlı prediktör olduğu sonucuna varılmıştır (76). Diğer yandan Kornberg ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada pre-operatif PET/BT tutulumu olmayan HCC'lerin %3.6'sı, tutulumu olanların ise %54.3'ünde karaciğer transplantasyonu sonrasında tümör nüksü olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Klinik evrelemeye göre FDG tutulumu olmayan ve Milan kriterleri içerisindeki hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası uzun dönem nüksüz sağkalımın mükemmel olabileceği belirtilmektedir. 5 yıllık nüksüz sağkalım oranları Milan kriterleri dahilindeki

hastalarda %86.2, PET/BT'de tutulum olmayan ve Milan kriterleri dışındaki hastalarda %87 olarak saptanmıştır, ancak bu oranlar PET/BT tutulumu olan Milan dışı hastalarda %21 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak PET/BT tutulumu olanlarda anlamlı şekilde nüks oranının y¼ksek olduğu belirlenmiştir (77, 78). Bizim alışmamızda ise preoperatif yapılan PET/BT incelemesinde 31 hastada tutulum tespit edilirken ortalama t¼m¼r çapı ve transplantasyon sonrası n¼ks oranı anlamlı bir şekilde PET/BT pozitif hastalarda daha y¼ksek bulunmuş ve sağkalım bu hastalarda anlamlı olarak daha d¼ř¼k tespit edilmiştir.

8. SONUÇ

Hepatoselüler kanser, genellikle altta yatan karaciğer sirozunun bulunması nedeniyle tedavisi farklı merkezlerde farklı klinik evreleme sınıflandırmaları kullanılarak tedavi kararı verilen karaciğerin primer malign tümörüdür. HCC'de prognozu altta yatan sirozun ciddiyeti, hastanın genel kondüsyonu, tümörün evresi ve uygulanan tedavinin etkinliği belirler.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PET/BT'de tutulum olanlarda tümör çapının, mortalitenin ve nüks oranlarının daha yüksek olduğu, bir yıllık sağkalımın ise anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, transplantasyon öncesi PET/BT pozitifliğinin HCC'de kötü prognoz göstergesi olduğunu ve canlı vericili karaciğer transplantasyonundan sonra düşük sağkalım ve yüksek nüks oranı olduğunu göstermektedir.

9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde büyük emeği geçen, yardımlarını ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Murat AKYILDIZ'a,

Sayın Doç. Dr. Murat AKYILDIZ hocamın tez çalışmalarım sırasında üniversitemiz bünyesinden ayrılması sebebiyle tez çalışmalarımı devam ettirdiğim babacan ve etik kimliği ile bana her zaman destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Levent ERDEM'e,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini paylasan, mesleki gelişmemde büyük emeği olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Aslı ÇURGUNLU, Prof. Dr. Reyhan KÜÇÜKKAYA, Doç. Dr. Pınar SEYMEN, Doç. Dr. Emine Tülay ÖZÇELİK ve Doç. Dr. Neslihan YILMAZ'a,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca ve her zorda kaldığımda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan her zaman yanımda olan ve bundan sonrada olacağına inandığım çalışma arkadaşım, manevi ablam Uzm. Dr. Nergis EKMEK'e,

Berber çalışma fırsatı bulabildiğim Uzm. Dr. Fatih Gökhan AKBAY, Uzm. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Uzm. Dr. Serkan GÜVENÇ, Uzm. Dr. Hasan Sami GÖKSOY ve tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Şencan ACAR'a,

Eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline,

Hayatım boyunca bana koşulsuz destek olan aileme ve Yeşim'ime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bedi YOĞURTÇUOĞLU

10. KAYNAKLAR

1. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:448-58.
2. Firozi A, El-Sarag HB, Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Carr BI ed, *Hepatocellular Carcinoma*, 2nd ed, Humana Press, Philadelphia 2010:1-26.
3. Dondog B, Lise M, Dondov O, Baldandorj B, Franceschi S. Hepatitis B and C virüs infections in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Mongolia. *Eur J Cancer Prev*. 2011;20:33-9.
4. Evans AA, O'Connell AP, Pugh JC et al. Geographic variation in viral load among hepatitis B carriers with differing risks of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7:559-65.
5. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS et al. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer*. 2001;2:290-6.
6. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;9:1485-91.
7. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM et al. The past incidence of hepatitis C virus infection implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000;3:777-82.
8. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*. 2004;5:1372-80.
9. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002;6:1349-54.
10. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H. ve ark. 2004-2006 yılları arası Türkiye kanser insidansı. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı.
11. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;1:3-23.

12. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*. 2010;4:14-22.
13. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-22.
14. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;10:1942-56.
15. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;5:1747-54.
16. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;10:683-8.
17. Ozer B, Serin E, Yilmaz U et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2003;2:85-90.
18. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci*. 2001;5:1022-8.
19. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;2:107-15.
20. Sun CA, Wu DM, Lin CC et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2003;8:674-82.
21. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001;4:809-16.
22. Donato F, Tagger A, Gelatti U et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;4:323-31.
23. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;29:3603-15.
24. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;5:1820-32.

25. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;6:1972-8.
26. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;2:460-8.
27. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer*. 2011;11:20-26
28. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J et al. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007;4:506-13.
29. Cavazza A, Caballería L, Floreani A et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatology*. 2009;4:1162-8.
30. Xu R, Bu-Ghanim M, Fiel MI et al. Hepatocellular carcinoma associated with an atypical presentation of Wilson' s disease. *Semin Liver Dis*. 2007;1:122-7.
31. Dragani TA. Risk of HCC: Genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol*.2010;64(2):252-7.
32. Kok KF, Wahab PJ, Houwen RH et al. Heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency as a co-factor in the development of chronic liver disease: a review. *Neth J Med*. 2007;5:160-6.
33. Houwert AC, Giltay JC, Lentjes EG et al. Hereditary persistence of alphafetoprotein (HPAF P) review of the literature. *Neth J Med*. 2010;11:354-8.
34. Toso C, Trotter J, Wei A et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008;8:1107-15.
35. Hsu CY, Huang YH, Hsia CY et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume The Taipei Integrated Scoring system. *J Hepatol*. 2010;1:108-17.
36. Sahin B, Ergur H. Assessment of the optimum section thickness for the estimation of liver volume using magnetic resonance images a stereological gold standard study. *Eur J Radiol*. 2006;1:96-101.

37. Sahin B, Emirzeoglu M, Uzun A et al. Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol.* 2003;2:164-70.
38. Emirzeoglu M, Sahin B, Selcuk MB et al. The effects of section thickness on the estimation of liver volume. *Eur J Radiol.* 2005;3:391-7.
39. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;2:200-7.
40. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A et al. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl.* 2009;10:1278-87.
41. Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma A meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;27:3450-6.
42. Chen MS, Li JQ, Zheng Y et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;3:321-8.
43. Di Bisceglie AM, Befeler AS, Tumors and Cysts of the Liver, in Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds, *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology Diagnosis Management*, 9 th ed Elsevier, Philadelphia 2010: 1171-1184.
44. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;4:378-90.
45. Cheng AL, Kang YK, Chen Z 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. *Lancet Oncol.* 2009;1:25-34.
46. Salem R, Hunter RD. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;2:83-8.
47. Sangro B, Bilbao JI, Boan J et al. Radioembolization using ⁹⁰Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;3:792-800.
48. Şimşek FS. Primeri Bilinmeyen Metastatik Tümörlerde PET/CT'nin Yeri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Nükleer Tıp Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011.

49. Anadol N. Karaciğer Lezyonlarının Benign Malign Ayırımında PET Benzeri Kontrasta Sahip MR Difüzyon Görüntülerinin Değeri. Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
50. Göksoy E, Kapan M. Karaciğerin Primer Habis Tümörleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2002, 28: 159-182.
51. Karataş Z. Primeri Bilinmeyen Tümörlü Hastalarda FDG PET/BT İle Görüntülemenin Rolü. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi. Nükleer Tıp Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, 2009.
52. Savaş R. PET/BT nedir? Endikasyonları neledir?.Klinik Gelişim. 40-44.
53. Kim YK, Lee KW, Cho SY, Han SS, Kim SH, Kim SK, Park SJ.Usefulness of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients.Liver Transpl. 2010, 16: 767-772.
54. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, etal. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellularcarcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996 Mar14;334(11):693-9.
55. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Livertransplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor sizelimits does not adversely impact survival. Hepatology. 2001;33(6):1394-403.
56. Yaprak O, Güler N, Dayangaç M et al. Canlı vericili sağ lob karaciğer naklinde perioperatif mortaliteye etki eden faktörler. Ulusal Cerrahi Dergisi 2011;27 (1):6-9.
57. Nart D, Arikan C, Akyildiz M, Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Era: A ClinicopathologicAnalysis. Transplantation Proceedings 2003;35:2986-90.
58. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplantation. 2003;75:S37-S40.
59. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation foradult patients with hepatocellular carcinoma: experience inJapan. Ann Surg 2004;240:451-461.
60. Cucchetti A, Vivarelli M,Piscaglia F. Tumor doubling time predicts recurrence after surgery and describesthe histological pattern of hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Journal of Hepatology 2005;43:310-6.
61. Kojiro M, Roskams T. Early Hepatocellular Carcinoma and Dysplastic Nodules. Seminars in liver disease 2005 (25);2:133-42.

62. Yıldırım Y, Özyılkan Ö, Karakayalı H. Et al. Hepatoselüler Karsinomda Tedavi Yaklaşımları. UHOD 2008;18;4:248-53.
63. Margarit C, Escartí'n A, Castells L et al. Resection for Hepatocellular Carcinoma is a Good Option in Child-Turcotte-Pugh Class A Patients With Cirrhosis Who Are Eligible for Liver Transplantation. Liver Transplantation 2005;11:1242-1251.
64. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.
65. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y, Boztaş G, Kaymakoğlu S, Beşışık F, Özdil S. Gastroenterohepatoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2001.
66. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. New Eng J Med 1999; 340:745-750.
67. (Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the World cancer burden: GLOBOCAN 2000. Int J Cancer 2001; 94:153-156.
68. Johnson PJ. Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? Gut 2002; 51: 459-62.
69. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35(3): 519-524.
70. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Hou YZ. Current management of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1991; 38(Suppl.1): 46-55.
71. Sauer P, Kraus TW, Schemmer P et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is there evidence for expanding the selection criteria. Transplantation 2005;80:105-8.
72. Mazzafero V, Rondinara GF, Rossi G et al. Milan multicenter experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplant proc 1994;26:3557-60.
73. Durand F, Belghitti J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma; Should we push the limits? Liver Transpl 2003;9:697-9.
74. Kennedy A. Et al. American Journal of Clinical Oncology 2012;35(1).
75. Xu Z, Zhang L, Wang X et al. Feasibility study of 18F-FDG PET/CT in proposing selection criteria for patients with HCC in Liver Transplant. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2014;94 (31):2422-5.

76. Lee SD, Kim SH, Kim YK. 18F-FDG PET/CT predicts early tumor recurrence in Living Donor Liver Transplant for Hepatocellular cancer. *Transpl. Int.* 2013; 26 (1): 50-60.
77. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A. Patients with non 18F fludeoxyglucose-avid advanced HCC on clinical staging may achieve long-term recurrence-free survival after LT. *Liver Transpl.* 2012; 18(1): 53-61.
78. Kornberg A, Frezsmeyer M, Barthel E. 18F-FDG-uptake of HCC on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant.* 2009; 9 (3): 592-600.
79. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-945.
80. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma Using Poor Tumor Differentiation on Biopsy as an Exclusion Criterion. *Annals of Surgery* 2011;253(1);166-72.
81. Sheiner, PA, Magliocca, JF, Bodian, CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving ≥ 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:781.
82. Bigam, DL, Pennington, JJ, Carpentier, A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: A predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:87.
83. Navasa, M, Bustamante, J, Marroni, C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: Prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996;25:64.
84. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994;344:423.
85. Munoz, SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995;1:29.
86. Gisbert, C, Prieto, M, Berenguer, M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: Prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997;3:416.
87. Pruthi, J, Medkiff, KA, Esrason, KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7:811.

88. Penn, I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52.
89. Duvoux, C, Pageaux, GP, Vanlemmens, C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002;74:1103.
90. Oruc, MT, Soran, A, Jain, AK, et al. De novo breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2004;10:1.
91. Torbenson, M, Wang, J, Nichols, L, et al. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11:37.

EKLER

EK-1



T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

İstanbul Bilim Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu

Karar No : 24.03.2015/29-227

Çalışmanın Adı: "PET/CT Pozitifliği Hepatoselüler Kanser Nedeniyle Yapılan Erişkin Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonunda Düşük Sağkalım Göstergesi " başlıklı tez çalışması.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Levent Kamil ERDEM, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Başkan

Prof. Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA

Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Numan ERMUTLU

Raportör
Doç. Dr. Berrin TELATAR

Üye
Prof. Dr. Tufan PAKER

Üye
Prof. Dr. Ali Seyfi Yalım YALÇIN

Üye
Prof. Dr. Işın BARAL KULAKSIZOĞLU

Üye
Doç. Dr. Demet AKIN

Üye
Yard. Doç. Dr. Suzan BOZKURT

Üye
Av. Özlem ÖZTÜRK

Üye
Ecz. Pınar DEMİR ÖZKER

Üye
Cafer KILIÇ

EK-2

İstanbul Bilim Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi Olarak Yürütülen "PET/CT Pozitifliği Hepatoselüler Kanser Nedeniyle Yapılan Erişkin Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonunda Düşük Sağkalım Göstergesi" Başlıklı Tez Çalışması İle İlgili Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu;

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı; "PET/CT Pozitifliği Hepatoselüler Kanser Nedeniyle Yapılan Erişkin Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonunda Düşük Sağkalım Göstergesi"dir.

Bu araştırmanın amacı; hepatoselüler kanserlerin araştırılması ve evrelendirilmesinde kullanılan son dönemdeki en önemli görüntüleme yöntemlerinde birisi olan 18F-florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesi ile canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalardaki sağkalımın ilişkisini araştırmaktır.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır, ayrıca sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Ayrıca, katılmış olsanız bile istediğiniz an araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Bu araştırmada dosyanızdan araştırma ile ilgili, görüntüleme verileri, laboratuvar sonuçları gibi klinik bilgiler alınacaktır. Sonuçlar, araştırmacı tarafından sadece bu araştırma için kullanılacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-soyadı:

Tel.-faks:

Tarih ve imza:

Gönüllü Olur Formu;

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce söylenmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Araştırma hakkında bana yazılı ve sözlü bilgiler verildi. Söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir zorlama ya da baskı olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: