

## Hepatoselüler kanser için karaciğer nakli: Altı yıllık deneyimin öğrettikleri

*Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Lessons learned from six years of experience*

Can Karaca<sup>1</sup>  Cahit Hüseyin Yılmaz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Kent Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Karaciğer Nakli Bölümü, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Karaciğer nakli (KN), hepatoselüler karsinom (HSK) için en iyi tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Milano kriterlerinin ortaya çıktığı 1996 yılından bu yana, hasta seçimi çok önem kazanmıştır ancak bu kriterlerin kısıtlayıcılığı tartışılmaktadır. Canlı vericili KN dünya çapında artık daha rutin bir şekilde yapıldığından, daha fazla hastanın bu tedaviden faydalanabilmesi için orijinal kriterlere ek olarak birçok yeni kriter ve / veya bu kriterlerin genişletilmiş versiyonları literatürde önerilmektedir.

Bu çalışma, KN ile kabul edilebilir sonuçlar elde edilen hastaların sayısını artırmak için literatürdeki her gün daha da büyüyen dataya katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Altı yıllık bir sürede HSK için KN uygulanan 187 yetişkin hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak toplandı. Hastalar Milan ve UCSF kriterlerine göre sınıflandırıldı. Her hasta için sağ kalım süreleri, tümör, karaciğer hastalığı ve nüks ile ilgili veriler kaydedildi ve sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Nüks ve sağ kalımı önemli ölçüde etkileyen faktörler histolojik farklılaşma, tümörün sayısı ve büyüklüğü ve vasküler invazyon varlığı olarak saptandı. Serum alfa-fetoprotein düzeylerinin sonuçları önemli ölçüde etkilemediği görüldü.

Her iki kriteri de aşan hastalar arasında, toplam tümör boyutu 160 mm'den az olan hastaların sonuçları anlamlı derecede daha iyi olarak saptandı (p = 0,007).

**Sonuç:** Sonuç olarak, vasküler invazyon, kötü diferansiyasyon, 6'dan fazla odak ve 160 mm'yi aşan tümörü olan HSK hastaları daha yüksek nüks oranları ve daha kötü sonuçlar göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Hepatoselüler kanser, karaciğer nakli, sağ kalım, prognoz.

*Not: Bu makaleyi oluşturan verilerin farklı güncellikteki versiyonları aşağıda sıralanan etkinliklerde rapor edilmiş / sunulmuştur:*

- 24–27 Mayıs 2017, Prag/Joint International Congress of ILTS, ELITA & Licage–Poster Sunumu
- 23–26 Mayıs 2018, Lizbon/Joint International Congress of ILTS, ELITA & Licage–Poster Sunumu
- 15–18 Mayıs 2019, Toronto/Joint International Congress of ILTS, ELITA & Licage–Poster Sunumu
- 23–26 Ekim 2019, Antalya/14. HPB Cerrahi Kongresi – Sözlü sunum

### Abstract

**Aim:** Liver transplantation (LT) remains the best treatment option for hepatocellular carcinoma (HCC). Patient selection is crucial and debated ever since the emerging of the Milan criteria in 1996. As live donor LT being more routinely performed worldwide, numerous new and/or expansions of the original criteria have been suggested to allow more patients to benefit from this superior treatment modality. This study aims to contribute to ever-growing data in search for better coverage of patients with acceptable outcomes.

Sorumlu yazar: Can Karaca  
İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri  
Bölümü, İzmir, Türkiye  
E-posta: can.karaca@ieu.edu.tr  
Başvuru Tarihi: 30.03.2020 Kabul Tarihi: 09.07.2020

**Materials and Methods:** Medical recordings of 187 adult patients who underwent LT for HCC in a 6-year period were retrospectively collected. Patients were classified by Milan and UCSF criteria. Survival times as well as tumor, liver disease and recurrence related data were recorded for each patient and the outcomes were statistically analyzed.

**Results:** Factors significantly affecting recurrence and survival were histologic differentiation, number and the size of the tumor and the presence of vascular invasion. Serum alpha-fetoprotein levels did not significantly affect outcomes.

Among the patients exceeding both of the criteria, having a total tumor size of less than 160 mm was significantly associated with better outcomes ( $p=0,007$ ).

**Conclusion:** In conclusion, HCC patients having tumors with vascular invasion, poor differentiation, exceeding 6 in number and 160 mm in total diameter demonstrate higher recurrence rates and worse outcomes.

**Keywords:** Hepatocellular cancer, liver transplantation, survival, prognosis.

**Note:** Data comprising this manuscript has been reported / presented in different time versions in the following events:

- 24–27 May 2017, Prague/Joint International Congress of ILTS, ELITA & Licage–Poster presentation
- 23–26 May 2018, Lisbon/Joint International Congress of ILTS, ELITA & Licage–Poster presentation
- 15–18 May 2019, Toronto/Joint International Congress of ILTS, ELITA & Licage–Poster presentation
- 23–26 October 2019, Antalya/14. Congress of HPB surgery–Oral presentation

## Giriş

Hepatoselüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık görülen birincil kanseridir ve insidansı global olarak artmaktadır (1,2). Hastalığın değişik evre ve bulgularının tedavisi için tedavi veya palyasyon amaçlı birçok tedavi önerilmiştir (3). Karaciğer nakli (KN) sadece altta yatan karaciğer hastalığını tedavi etmekle kalmayıp, aynı zamanda karaciğer yetmezliği nedeniyle rezeksiyon için uygun olmayan hastaların tedavisine de izin vermesiyle bu tedavi yöntemleri arasında öne çıkmaktadır (2,4).

HSK için KN'nde güncel olarak bildirilen beş yıllık sağ kalım oranları %80'lere kadar çıkmaktadır (5), ancak Mazzaferro ve ark. tarafından Milan kriterlerinin 1996'da ortaya atılmasından önce durum böyle değildi (6). Milan kriterlerinin geniş çapta uygulanmasından önce, ileri tümörlere bağlı nüks, sonucu etkileyen ciddi bir problemdi ve üç yıllık sağ kalım oranları %50'den azdı (7,8).

Milan kriterleri esasında daha iyi sonuçlar elde ederek, zaten kıt olan bir kamu organ havuzunu korumak amacıyla kadavradan KN (KKN) için tanımlanmıştır. 2001 yılında California Üniversitesi, San Francisco (UCSF) grubu hasta seçim kriterlerinin bir miktar genişletilmesinin sonuçları değiştirmediyi ve karşılaştırılabilir sağ kalım oranlarının bu şekilde de mümkün olduğunu göstermiştir (9). Ancak; canlı vericili KN (CVKN) giderek daha rutin bir şekilde uygulanması ile, bu kriterler çok kısıtlayıcı oldukları

ve aslında karaciğer transplantasyonundan gerçekten fayda görebilecek bir hasta alt grubunun tedavisini önleyebildikleri nedeniyle eleştirilmektedir (2,9–11). Mevcut kriterlerin genişletilmiş modifikasyonları veya yeni kriterler her geçen gün önerilmekte ve literatürde tartışılmaktadır (2, 5, 12–17).

Bu çalışmada, Milan kriterleri içinde ve ötesinde HSK için KN uygulanan hastaların sonuçlarını karşılaştırmayı ve bu tartışmalı konuyla ilgili literatürde giderek artan verilere katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Altı yıllık bir dönem boyunca KN yapılan 986 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Histolojik olarak doğrulanmış HSK'i olan 191 hasta mevcuttu. Bunlar arasında, tirozinemi zemininde HSK gelişen dört pediatrik hasta çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 187 yetişkin hasta için demografik özellikler, karaciğer hastalığı ve tümörle ilgili veriler, nüks ve sağ kalım süreleri kaydedildi.

Hastaların Milan veya UCSF kriterlerine uyma durumu ile makrovasküler ve mikrovasküler invazyon varlığı, eksplante edilen karaciğerin histopatolojik incelemesine göre belirlendi.

Değişkenlerin nüks üzerindeki etkisini test etmek için binomial lojistik regresyon analizi, genel ve hastalısız sağ kalım için Kaplan- Meier analizi kullanıldı. Analizler, HSK nüksü veya ilerlemiş

kansere bağlı olmaksızın KN'yi takip eden ilk üç ayda kaybedilen (erken mortalite) 15 hastanın verisi sansürlenmeden tüm hasta grubu üzerinde yapılmıştır.

## Bulgular

### Tanımlayıcı Veriler:

Hastaların ortalama yaşı 55,3 idi ve hastaların çoğunluğu erkekti (%87 n = 162). Ortalama MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru 12,6 ve serum alfa fetoprotein (AFP) seviyesi 58,6 ng/ml idi.

On beş hastada (%8) histopatolojik inceleme sonrası rastlantısal olarak HSK saptandı.

Hastaların çoğunda (n = 105, %56) sadece bir tümör vardı. Bununla birlikte, altı veya daha fazla tümörü olan 25 hasta (%13,4) mevcuttu. Ortalama toplam tümör boyutu 56,5 mm idi (6 ila 212 mm arasında).

12 (%6,4) hastada makrovasküler invazyon, 21 (%11,2) hastada mikrovasküler invazyon izlendi.

Tümörlerin sadece 21'i (%11,2) kötü diferansiyel olarak derecelendirildi.

Nüks hastalığı olan 36 hasta (%19,3) vardı. KKN ve CVKN alıcıları arasında Nüks açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p = 0,793).

Tablo-1 frekansları ve Tablo-2 hasta grubu için tanımlayıcı istatistikleri özetlemektedir.

**Tablo-1.** Hasta özelliklerinin frekans tablosu. (\*HBV: hepatit B virüsü, \*\*HCV: hepatit C virüsü).

<b>Değişken</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Geçerli Yüzde</b>
<i>Cinsiyet</i>		
<i>Erkek</i>	162	86,6
<i>Kadın</i>	27	13,4
<i>Siroz Etiyolojisi</i>		
<i>HBV*</i>	110	58,8
<i>HCV**</i>	34	18,2
<i>Kriptojenik</i>	16	8,6
<i>Etanol</i>	15	8
<i>Diğer</i>	12	6,4
<i>Verici türü</i>		
<i>Kadavra</i>	34	18,2
<i>Canlı</i>	153	81,8
<i>Milan kriterlerine uygunluk</i>		
<i>Evet</i>	109	58,3
<i>Hayır</i>	78	41,7
<i>UCSF kriterlerine uygunluk</i>		
<i>Evet</i>	147	78,6
<i>Hayır</i>	40	21,4
<i>Tümör Diferansiyasyonu</i>		
<i>Kötü</i>	21	11,2
<i>Orta</i>	91	48,6
<i>İyi</i>	75	40,2
<i>Makrovasküler İnvazyon</i>		
<i>Evet</i>	12	6,5
<i>Hayır</i>	173	93,5
<i>Mikrovasküler İnvazyon</i>		
<i>Evet</i>	21	11,2
<i>Hayır</i>	166	88,8
<i>Nüks</i>		
<i>Evet</i>	36	19,3
<i>Hayır</i>	151	80,7

**Tablo-2.** Hasta grubunun tanımlayıcı verileri (erken mortaliteler sansürlenmiş, n=15).

Değişken	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Sap.
Yaş (yıl)	172	15	73	55,19	8,61
Child Skoru	172	5	15	7,83	2,14
MELD Skoru	172	5	30	12,12	5,15
AFP (ng/ml)	162	1,0	1210	55,31	161,73
Total Tümör Boyutu (mm)	172	6	212	55,93	46,35
En Büyük Tümör Boyutu (mm)	172	6	200	38,3	27,93
Genel Sağ kalım (ay)	172	3	103	44,5	26,75
Hastaliksız Sağ kalım (ay)	172	3	103	42,94	27,61

**Tablo-3.** Her iki kriteri de aşan hastaların tanımlayıcı verileri (erken mortaliteler sansürlenmiş, n=3).

Değişken	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Sap.
Yaş (yıl)	37	15	73	53,83	11,21
Child Skoru	37	5	13	8,15	2,19
MELD Skoru	37	6	22	12,32	4,72
AFP (ng/ml)	35	2,0	363,0	50,68	82,76
Total Tümör Boyutu (mm)	37	51	212	122,10	49,20
En Büyük Tümör Boyutu (mm)	37	10	140	61,10	36,27
Genel Sağ Kalım (ay)	37	3	88	33,56	23,86
Hastaliksız Sağ Kalım (ay)	37	3	88	30,95	24,96

Yüz seksen yedi hastanın 109'unda (%58,3) Milan, 147'sinde (%78,6) UCSF kriterleri içerisindeydi. Bu kriterlerin her ikisinin de ötesine geçen 40 hasta (%21,4) vardı. Bu 40 hastanın beşi dışında hepsi canlı vericilerden karaciğer greftleri aldı. Bununla birlikte, verici tipi seçimi (KKN veya CVKN) bu alt grupta nüksü anlamlı olarak etkilememiştir (p= 0,277). Erken 15 mortalitenin sadece üçü bu alt grupta meydana gelmiştir. Bu alt grubun tanımlayıcı verileri Tablo-3'te özetlenmiştir.

Toplam mortalite %31 (n= 58) idi. Erken mortaliteler sansürlendiğinde, mortalite oranı %25'e düşmektedir (n= 43).

Tüm hasta grubunun ortalama sağ kalım süresi 41,2 ay ve ortalama hastaliksız sağ kalım 39,5 aydı. Bununla birlikte, erken mortalite (n= 15, %8) hariç tutulduğunda genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım süreleri sırasıyla 44,5 ve 42,9 aya kadar artmaktadır.

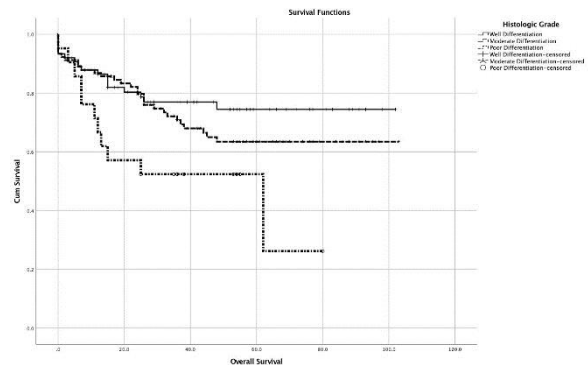
#### Sağ Kalım Analizi

Tüm hasta popülasyonu için beklenen genel sağ kalım süresi 73,1 aydı. Beş yıllık beklenen genel sağ kalım oranı %66 idi. Erken ölümler sansürlendikten sonra, beklenen hayatta kalma

süresi 79,5 aya yükseldi ve beş yıllık hayatta kalma oranı %70,2 oldu.

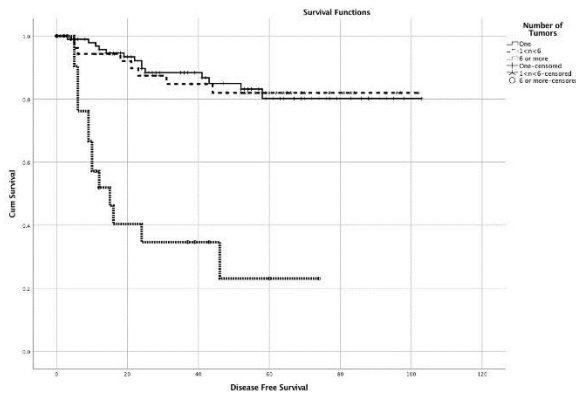
Sirozun etiyolojisi, genel ve hastaliksız sağ kalımı önemli ölçüde etkilemedi (sırasıyla p değerleri 0,256 ve 0,95).

Tümörün histolojik derecesi hem genel hem de hastaliksız sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahipti (sırasıyla p değerleri 0,037 ve 0,001). Kötü diferansiyasyonu olan tümörler, orta ve iyi diferansiyasyonlu tümörlere göre anlamlı olarak daha kötü prognoza sahipti (Şekil-1).

**Şekil-1.** Histolojik dereceye göre sağ kalım eğrisi.

Her iki kriter de prognozu başarılı bir şekilde öngördü. Hem genel hem de hastaliksız sağ kalım, en az bir kritere uyan hastalarda anlamlı olarak daha iyi idi ( $p= 0,0001$ ). Bununla birlikte, Milan kriterlerinin dışında, ancak UCSF kriterlerini karşılayan hastaların genel sağ kalım ( $p= 0,452$ ) ve hastaliksız sağ kalım ( $p= 0,188$ ) oranları açısından anlamlı bir fark yoktu. En az bir kriter kümesini karşılayan hastalar için beklenen beş yıllık sağ kalım oranı, erken mortaliteler hariç %77,7 idi. Ancak bu oran her iki kriteri de aşan 40 hasta için %41,7 idi.

Toplam tümör sayısı hem genel hem de hastaliksız sağ kalımı önemli ölçüde etkiledi ( $p= 0,0001$ ). Bu etkinin, altı veya daha fazla tümörü olan hastaların hastaliksız hayatta kalmasında daha belirgin olduğu görülmüştür (Şekil-2). Tümör sayısına göre hastaliksız sağ kalım grafiğini göstermektedir.



**Şekil-2.** Toplam tümör sayısına göre hastaliksız sağ kalım.

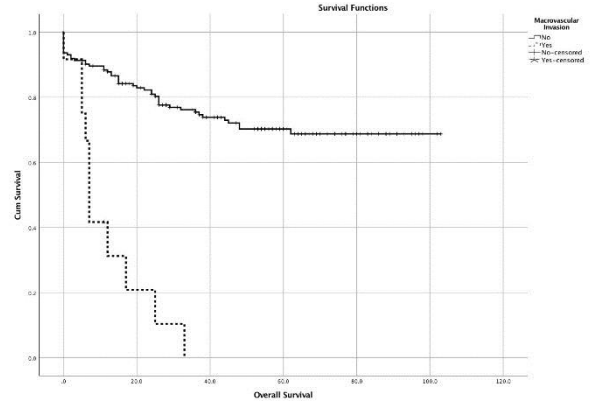
Sağ kalım süreleri ile vasküler invazyon varlığı arasında bir diğer güçlü korelasyon gözlemlendi. Makrovasküler ve / veya mikrovasküler invazyon varlığı sağ kalımı önemli ölçüde etkiledi. Etki makrovasküler invazyonla daha belirgindi (her iki değişken için  $p= 0,0001$ ). Makrovasküler invazyonu olan hastalarda 33 aydan fazla hayatta kalan yoktu (Şekil-3).

#### Nüksü Etkileyen Faktörlerin Analizi:

Test edilen sürekli değişkenler arasında serum AFP düzeyi ve MELD skoru nüks ile ilişkili değildi (sırasıyla  $p$  değerleri 0,425 ve 0,943).

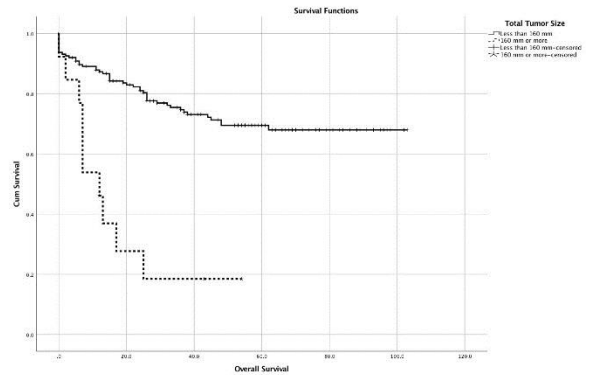
Diğer taraftan, toplam tümör boyutu ve en büyük tümör boyutu, nüks ile güçlü korelasyon gösterdi (her ikisi için  $p = 0,0001$ ). ROC eğrisi analizinde, bu iki değişken için anlamlı sonuçlar elde edildi. Bununla birlikte, eğri altındaki alan (AUC) değeri en büyük tümör boyutu değişkeni için daha

yüksekti (0,803). Bu nedenle bir sınır değeri araştırmak için Youden analizinde bu değişken kullanıldı. En büyük tümörün boyutu için 27,5 mm'lik bir sınır değeri, %97,2 duyarlılıkla nüksü öngördü. Ancak bu kesme değerinin özgüllüğü; öngörülen vakaların yarısı için yanlış pozitiflik anlamına gelen %50,3 olarak hesaplandı.



**Şekil-3.** Makrovasküler invazyon durumuna göre genel sağ kalım.

Bir başka ilginç patern, her iki kriteri de aşan 40 hastanın toplam tümör büyüklüğünün değerlendirilmesi sonucu ortaya çıktı. Bu hasta grubunun ROC analizi de toplam tümör boyutu ve en büyük tümör boyutu değişkenleri için anlamlı sonuçlar göstermiştir. Ancak bu kez, AUC değeri toplam tümör boyutu değişkeni için daha yüksekti (0,734). Toplam tümör boyutu için 160 mm'lik bir sınır değeri Kaplan Meier analizi ile test edilmiştir. Her iki ölçütü de aşan hastalar arasında 160 mm'den küçük toplam tümör boyutu anlamlı olarak daha olumlu sonuçlarla ilişkili bulunmuştur ( $p = 0,007$ ) (Şekil-4).



**Şekil-4.** Her iki kriteri de aşan hastalar için toplam tümör boyutuna göre sağ kalım eğrisi ( $p=0,007$ ).

Vasküler invazyon ve tümör boyutlarının hastalık nüksü üzerindeki etkilerini belirlemek için lojistik regresyon yapıldı. Model, nükste görülen varyansın%43,1'ini (Nagelkerke R<sup>2</sup>) açıkladı ve vakaların %85,9'unu doğru olarak sınıflandırdı. Makrovasküler invazyonu olan hastalarda nüks görülme olasılığı invazyonu olmayan hastalara göre 24,65 kat daha fazla idi (p= 0,006). Benzer şekilde, mikrovasküler invazyon varlığı 3,64 oranla nüks riskini (p= 0,05) anlamlı ölçüde artırmıştır. En büyük tümör boyutundaki bir artış, tekrarlayan hastalık olasılığının artmasıyla da ilişkili idi (p= 0,039), ancak toplam tümör boyutundaki artış, tekrarlama olasılığındaki bir artışla ilişkili değildi (p= 0,407).

### Tartışma

Hepatosellüler karsinom, KN'nin uygun hastalar için en iyi tedavi seçeneğini sunduğu zorlu bir hastalıktır (2, 4). Nüks, bu zorlu hastalığın tedavisini daha da karmaşık hale getirir ve bu nedenle, hasta seçimi kabul edilebilir sonuçlar elde edilmesi açısından çok önemlidir. HSK için KN sonuçlarını etkileyen faktörleri değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Serum AFP seviyesi HSK'de en sık çalışılan prognostik faktörlerden biridir. Birçok çalışmada, serum AFP seviyesinin bağımsız olarak prognozu öngördüğü ve KN'nin 400 ng/ml'lik bir sınır değerinin altındaki hastalara önerildiği rapor edilmiştir (14,18–20). Literatürdeki bu verilerin aksine, çalışmamızda serum AFP düzeyi genel sağ kalım (p> 0,05) ve nüks (p = 0,425) üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. Çalışmamız retrospektif olduğu için nakil öncesi hasta seçiminin bu sonuçlara etki ettiği düşünülmektedir. Ancak AFP ve nüks arasındaki ilişki olmadığını destekleyen başka yayınlar da olduğu bilinmektedir (4).

Nüksü etkileyen bir diğer önemli faktör, tümörün histolojik farklılaşmasıdır (11). Sağ kalım analizleri, iyi ve orta derecede diferansiye tümörler için benzer hastaliksız sağ kalım çizgileri göstermektedir. Bununla birlikte, kötü diferansiye tümörü olan hastalarda hastaliksız sağ kalım süresi anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (p= 0,001).

Nüks ve sağ kalımı etkileyen en önemli değişken vasküler tutulumdur. KN öncesi dikkatli değerlendirmeye rağmen, 12 hastada (%6,5) makrovasküler invazyon, 21 (%11,2) hastada mikrovasküler tutulum saptanmıştır ve bunların tümü eksplante edilen karaciğerin patolojik

incelemesi ile ortaya insidental olarak ortaya konulmuştur. Beklenen genel sağ kalım süresi makrovasküler invazyonlu hastalarda 12,1 ay ve mikrovasküler invazyonlu hastalarda 35,5 aydır; bu da tüm hasta grubunun 70 aydan fazla tahmini sağ kalım süresine kıyasla oldukça kötüdür. Makrovasküler ve mikrovasküler tutulum hem toplam tümör boyutu hem de en büyük tümör boyutu ile anlamlı derecede ilişkilidir (tüm p değerleri <0,01'dir). Vasküler tutulumu olan hastalar, vasküler tutulumu olmayan hastalardan iki kat daha büyük ortalama tümör boyutlarına sahip olma eğilimindedir.

Toplam tümör sayısı da hastaliksız sağ kalımı önemli ölçüde etkilemektedir (p= 0,0001). Bu etki altı veya daha fazla tümörü olan hastalar için daha belirgin hale gelmiştir (Şekil-2). Altı veya daha fazla tümörü olan hastalar için beklenen genel ve hastaliksız sağ kalım süreleri sırasıyla 31,4 ve 29,3 aydır. Bu sağ kalım süreleri mikrovasküler invazyonu olan hastalarda olduğu gibi anlamlı biçimde daha kötüdür.

Tümör büyüklüğünün HSK'li hastaların sonuçları üzerindeki önemi çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir ve Milan kriterlerinin ortaya çıkışından bu yana tartışılmaktadır (6, 10, 13, 14, 18). Bu çalışmada Milan kriterlerinde belirtilen sınır değer olan üç santim teyit edilmiştir. Ancak, bu değer katı bir seçim noktası olarak alınırsa, %50,3'lük bir özgüllükle, bu sınır değer (27,5 mm), KN'den faydalanabilecek hastaların yarısının tedavisini önleme potansiyeline sahiptir. Dolayısıyla, Milano kriterlerinin özellikle CVKN için genişletilmesi mantıklı görünmektedir.

Son olarak hem Milano hem de UCSF kriterlerini aşan bir hasta alt grubunun sonuçları da ayrıca analiz edilmiştir. Bu hastaların ROC analizindeki toplam tümör boyutu için AUC 0,734 idi. Bu hasta alt grubu için toplam tümör boyutu için 160 mm'lik bir sınır değeri test edildi. Toplam tümör boyutu 160 mm veya daha fazla olan hastalarda genel ve hastaliksız sağ kalım süreleri anlamlı olarak daha kötü idi (sırasıyla p= 0,007 ve 0,002) (Şekil-4).

Sonuç olarak, vasküler invazyon, zayıf farklılaşma, toplam tümör sayısı altı ve 160 mm'yi aşan tümörü olan HSK hastalarında daha yüksek nüks oranları ve daha kötü sonuçlar görülmektedir.

### Çıkar çatışması

Yazarların herhangi bir kişi ve kurumla çıkar örtüşmesi veya çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5–13.
2. Lee HW, Suh K-S. Expansion of the criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Apr;21(2):231–7.
3. Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Liver Cancer*. 2012 Nov;1(3–4):144–58.
4. Gunay Y, Guler N, Yaprak O, Dayangac M, Akyildiz M, Altaca G, et al. Living Donor Liver Transplantation Outcomes for Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan or UCSF Criteria. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 3):950–6.
5. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35–43.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
7. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg*. 1993 Aug;218(2):145–51.
8. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1991 Sep;214(3):221–8; discussion 228–229.
9. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394–403.
10. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1137–47.
11. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg*. 2011 Jan;253(1):166–72.
12. Yopp AC, Marrero JA, Singal AG. Expansion of Criteria for Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma: Better Patient Selection or a Slippery Slope? *Ann Surg Oncol*. 2017 Jul 1;24(7):1758–60.
13. Kaido T. Selection Criteria and Current Issues in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *LIC*. 2016;5(2):121–7.
14. Xu D-W, Wan P, Xia Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 28;22(12):3325–34.
15. Bonadio I, Colle I, Geerts A, Smeets P, Berardi G, Praet M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma comparing the Milan, UCSF, and Asan criteria: long-term follow-up of a Western single institutional experience. *Clin Transplant*. 2015 May;29(5):425–33.
16. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis*. 2007;25(4):310–2.
17. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64(6):2077–88.
18. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):832–8.
19. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour J-F, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):158–65.
20. Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, Lodge JPA, Prasad KR. Systematic review: the prognostic role of alpha-fetoprotein following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 May;35(9):987–99.