

Hepatosellüler Karsinom Tedavisi

Ümit AKYILDIZ¹, Kadir Serkan YALÇIN¹, F. Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Hepatosellüler karsinom; (HSK) Uzakdoğu Asya, Afrika kıtasının güney bölümleri gibi viral hepatit insidansı yüksek toplumlarda daha fazla görülen, yaklaşık yüzde 80'i kronik hepatit B ve kronik hepatit C enfeksiyonu zemininde gelişen primer malign karaciğer tümörüdür (1). Ölümüne sebep olan en sık üçüncü malign tümör olmakla beraber, dünyada en sık görülen beşinci kanserdir. Her yıl 250.000 - 1.000.000 insan HSK sonucu yaşamını yitirmektedir (2). Erkeklerde ortalama 3,7 kat daha sık görülür (3). Erken semptom vermeyişi ve patognomonik semptomunun olmayışı sebebiyle çoğu HSK hastaları geç evrede tanı alır. Vakaların büyük bir kısmı tanı anında sirotiktir ve etkili tedavi edilemeyecek aşamadır. Tanı sonrası sağkalım süresi bugün için ortalama 6-20 aydır.

TEDAVİ

Kansere ilişkin semptomların ortaya çıkmasından sonra hastaların sadece %0-10'u, 5 yıl yaşayabilmektedir. Semptomlar oluşmadan önce tümör boyutları küçükken tanı konulursa; cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedavi seçeneklerinin uygulanması durumunda 5 yıllık yaşam şansının yüksek olması, HSK'da erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır (4-11).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) 2010 yılında güncellenen tedavi kılavuzu verilerine göre tam yanıt ve kür şansının olduğu bilinen tedaviler cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyondur (11,12). Bununla beraber non-küratif tedaviler transarterial embolizasyon (TAE), transarterial kemoembolizasyon (TA-

CE) ve sorafenib'i kapsamaktadır (13). Tamoksifen, anti-androjenler ve octreotide gibi ajanların tamamıyla etkisiz olduğu kabul edilmektedir (14,15). Sistemik kemoterapinin etkisi ise sınırlıdır, sık toksisite yapar ve sağkalım süresini arttırdığı gösterilememiştir (16).

A. KÜRATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1. Cerrahi Rezeksiyon

Sirotik olmayan ve tek lezyona sahip hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Ancak hastaların batı ülkelerinde %95, Uzakdoğu Asya ülkelerinde %60'ı tanı anında sirotiktir (7). Bu hastalar için de cerrahi rezeksiyon uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak bu tip vakalara işlem planlanırken post-operatif karaciğer yetmezliği riskini göz önünde bulundurmak gerekir. Karaciğer sağ lob rezeksiyonu sol loba göre post-operatif yetmezlik açısından daha riskli bulunmuştur (7,8,17). Sirotik hastaların cerrahi tedavi için seçilmesinde uzun yıllar kullanılan Child-Pugh evreleme sisteminin karaciğer rezervini tam olarak göstermediği kabul edilmiş olup, bu konuda yapılan çalışmalar sonucu; serum bilirubin düzeyinin normal saptanması ve hepatik ven kateterizasyon yöntemiyle ölçülmüş portal ven basıncının 10 mmHg değerinin altında olmasının, post-operatif karaciğer yetmezliği risk tahmini açısından hastaların Child-Pugh evrelerinden bağımsız olarak en değerli yol gösterici parametreler olduklarına karar verilmiştir (17). Bugünkü verilere göre sirotik olmayan ve sirotik olup rezeksiyon sonrası dekompanzasyon gelişmeyen hastalarda 5 yıllık sağkalım %70 ve üzerindeyken, dekompanzasyon evresine geçen sirotik hastalarda bu değer %50'nin altında kalmakta-

dır (7,18). Bazı karaciğer tümörleri vasküler invazyon yapmadan büyük boyutlara ulaşabilir. Rekürrenste primer belirleyicinin damar invazyonu olması nedeniyle bu tümörlerin rezeksiyon sonrası rekürrens riski küçük boyutlu tümörlerden fazla değildir. Bu sebeple tümör büyüklüğü cerrahi açısından tam anlamıyla sınırlayıcı bir faktör değildir (7,19). Rezeksiyonun başarısını artırmak açısından intra-operatif olarak, tümörün kemoembolizasyonu ve kitleyi içeren hepatik loba gelen portal ven dalının embolizasyonu gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Ancak bunların hiçbirinin potansiyel faydası saptanmamış ve nüks açısından olası riskler taşıdıklarına kanaat getirilmiştir (20,21). Son dönemde yapılan meta-analizler sonucu cerrahi rezeksiyon sonrası interferon alfa tedavisinin rekürrens riskini azalttığı gösterilmiş ancak bunun interferonun yarattığı viral süpresyon sonucu olup olmadığı tam olarak anlaşılamadığından bugün için interferon alfa tedavisi de cerrahi rezeksiyon sonrası rutin önerilen bir tedavi seçeneği olamamıştır (22).

Primer tümör rezeksiyonu yapılmadan önce invazyon yapmış olması ve yeni tümörlerin oluşması nedeniyle rekürrens riski 5 yıllık süre içinde %70'i aşmaktadır (26). Bu iki faktör tümör rekürrensini en kuvvetli belirleyicileridir (7,23). Rekürren tümörlerin büyük kısmı cerrahiden sonraki ilk 3 yılda meydana gelmektedir ve ne yazık ki yukarıda belirtildiği gibi rekürrens riskini azaltacak etkili bir neo-adjuvan veya adjuvan tedavi seçeneği gösterilememiştir. (24,25). Rekürren tümörlerin tedavisinde; lezyon tekse cerrahi rezeksiyon şansı tekrar denenebilir ancak rekürrens, genelde primer tümörün intra-hepatik yayılımı sonucu geliştiği için çoğu hastada multifokal olarak kendini göstermektedir. Bu tip vakalar için karaciğer transplantasyonu denemelidir. Rekürrens riskinin %70'in üzerinde olması ve rekürren tümörlerin tedavi şansının kısıtlı olması nedeniyle bazı otoriteler primer tümörün patoloji sonucunda vasküler invazyon raporlanan hastaların, cerrahiden hemen sonra transplantasyon listesine alınmaları gerektiğini önermektedir (23,26).

2. Karaciğer Transplantasyonu

Hepatosellüler karsinomda karaciğer transplantasyonu için aday gösterilen hasta grubu belirlenmiş olup bugün için erken evre vakalarda transplantasyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %74'e kadar çıkmıştır (27). Milan kriterleri olarak da bilinen; 5 cm altında tek tümör veya 3 cm altında en fazla 3 tümör olması durumunda hastalar karaciğer transplantasyon

listesine alınmaktadır. Bu kriterlerin genişletilmesi için birçok çalışma yapılmış olsa da, bugün için Milan kriterlerinden başka etkinliği ispatlanmış ve kesin olarak önerilmiş bir şema yoktur. Bağışlanan organ yetersizliği nedeniyle bir hastanın nakil listesine alınması ve transplantasyon işleminin gerçekleştirilmesi arasında süre geçmektedir. Bu sürenin 12 aya kadar uzaması durumunda hastaların %25'lik bir kısmı yayılım ve hastalığın ilerlemesi sonucu artık transplantasyon için uygun kriterleri sağlayamadığından nakil listesinden çıkarılmaktadır (28). Bundan dolayı hastaların transplantasyon için bekledikleri aşamada diğer tedavi seçeneklerinin uygulanması gündeme gelmiştir. Buna göre; 6 aydan uzun süreyle nakil sırası bekleyeceği öngörülen hastaların, mevcut tümörlerin büyüklüğüne göre radyofrekans (RF) ablasyon (RFA), perkütan etanol injeksiyonu veya seçilecek başka bir uygun yöntemle tedavilerine başlanması gerekmektedir. (29). Aynı zamanda bekleme süresinin 7 ayı aşacağı düşünülen vakalarda canlı donörden nakil yapılması önerilmiş ve bunun sonucunda 5 yıllık yaşam beklentisinin %50-70'lere kadar artabileceği bildirilmiştir. Ancak donörde meydana gelebilecek komplikasyon riskinin %20-40, mortalitenin %0,3-0,5 olması bu işlemin deneyimli merkezlerde yapılmasını zorunlu kılmaktadır (30).

3. Perkütan Ablasyon Tedavileri

Perkütan ablasyon, cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon için uygun olmayan erken evredeki hastalar ve transplantasyon listesinde bekleyen HSK vakaları için iyi bir tedavi seçeneğidir. Hedeflenen tümör dokusu içine etanol, asetik asit gibi kimyasal ajanlar verilmesi veya RF, laser ve kriyoterapi gibi işlemlerle, sıcaklık uygulanması esaslarına dayanan prosedürlerdir. Bu grup tedaviler içinde RFA yöntemi ilk seçenek olmalıdır. RF başarısı, 1 ay sonra yapılacak olan dinamik bilgisayarlı tomografi yöntemiyle değerlendirilebilir (31).

Etanol injeksiyonu bugüne kadar en iyi tecrübe edilmiş perkütan ablasyon yöntemidir ve 2 cm'den küçük tümörlerde %90 oranında nekroz sağlayabilmektedir (36). Bu oran 2-3 cm büyüklüğündeki tümörler için %70, 3-5 cm büyüklüğündeki tümörler için %50'ye gerilemektedir. Uzun dönem çalışmalar, etanol injeksiyonu yöntemiyle erken evre HSK vakalarında ortalama %50 sağkalımın mümkün olabileceğini göstermiştir (32,33).

Alkolün, tümör içi septalar olması nedeni ile 3 cm'den büyük tümörlerin içine tam olarak yayılamaması sonucu, etanol in-

jeksiyonunun ilerleyen günlerde tekrarlanması gerekebilir. Bazı otoriteler bu gibi büyük kitlelerde etanol injeksiyonu yönteminin etkinliğini arttırmak için arteriyel embolizasyonla desteklenmesini önerse de asıl kabul edilen görüş, bu tip tümörlerde RFA yönteminin tercih edilmesidir (34). Bu yöntemin etkinliği, 2 cm altındaki tümörlerde etanol injeksiyonu yöntemiyle benzer olsa da; daha geniş tümörlerde etkinlik belirgin olarak daha fazladır ve daha az seansa işlemin yapılabilmesi de ayrı bir avantajdır (35,36). Dezavantajları ise maliyetinin daha fazla olması ve %10 oranında komplikasyon riskinin (plevral effüzyon, karaciğer enfarktı, peritoneal kanama, hepatik abse, tümör lizis sendromu ve %0,3 oranında RF'a bağlı mortalite) olmasıdır (37-39). Subkapsüler yerleşimli ve/veya kötü diferansiye tümörlerde peritoneal yan etki riski yüksek olduğu için bu tip kitlelerde RFA yöntemi uygulanmamalıdır (40).

Her iki yöntem göz önüne alındığında 5 yıllık yaşam beklentisi RF için daha fazladır. RFA < 2 cm tümörlerde 5 yıllık yaşam şansının %70 kadar yüksek olabilmesi nedeniyle cerrahi rezeksiyon yöntemiyle bile kıyaslanmıştır (41). Ancak cerrahi yöntemde tümörün bütünü ortadan kaldırılmasının mümkün olması sebebiyle, RFA yöntemi HSK'de ilk sıra tedavisi olarak kabul görmemektedir (41). Japonya'da yapılan bir çalışmada, RF ve cerrahi rezeksiyon yöntemiyle tedavi edilmiş, < 2 cm tümöre sahip erken evre HSK tanılı hastalar takip edilmiş ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastaliksız yaşam süresinin cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda kısa ve uzun dönemde daha fazla olduğu belirlenmiş olup, total sağkalım süresi bakımından iki grup arasında belirgin fark saptanmıştır (42).

B. NON-KÜRATİF (PALYATİF) TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1. Trans-Arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon

Hepatosellüler karsinom, progresyonu sırasında neo-anjiogenez yapan bir tümördür. Erken evrelerde portal venden beslenmekteyken, ileri evrelerde kan akımı hepatik arterden sağlanır. Besleyen arterin tıkanması suretiyle tümör içinde nekroz yaratılması işlemi transarteriyel embolizasyon (TAE) adını almaktadır. Bu işlem sırasında arter içine kemoterapötik ilaç (en sık adriamisin ve sisplatin) ile birlikte bu ilacın emiliminin ve tümör hücrelerine olan etkinliğinin artmasını sağlayan lipiodol gibi bir yardımcı maddenin verilmesi halinde, uygulanan prosedür transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) adını alır (43). TAE/TACE, 5 cm'den büyük, multifo-

kal, ekstra hepatik yayılım göstermeyen ve kÜRatif tedavilerin mümkün olmadığı kitleler için en uygun tedavidir.

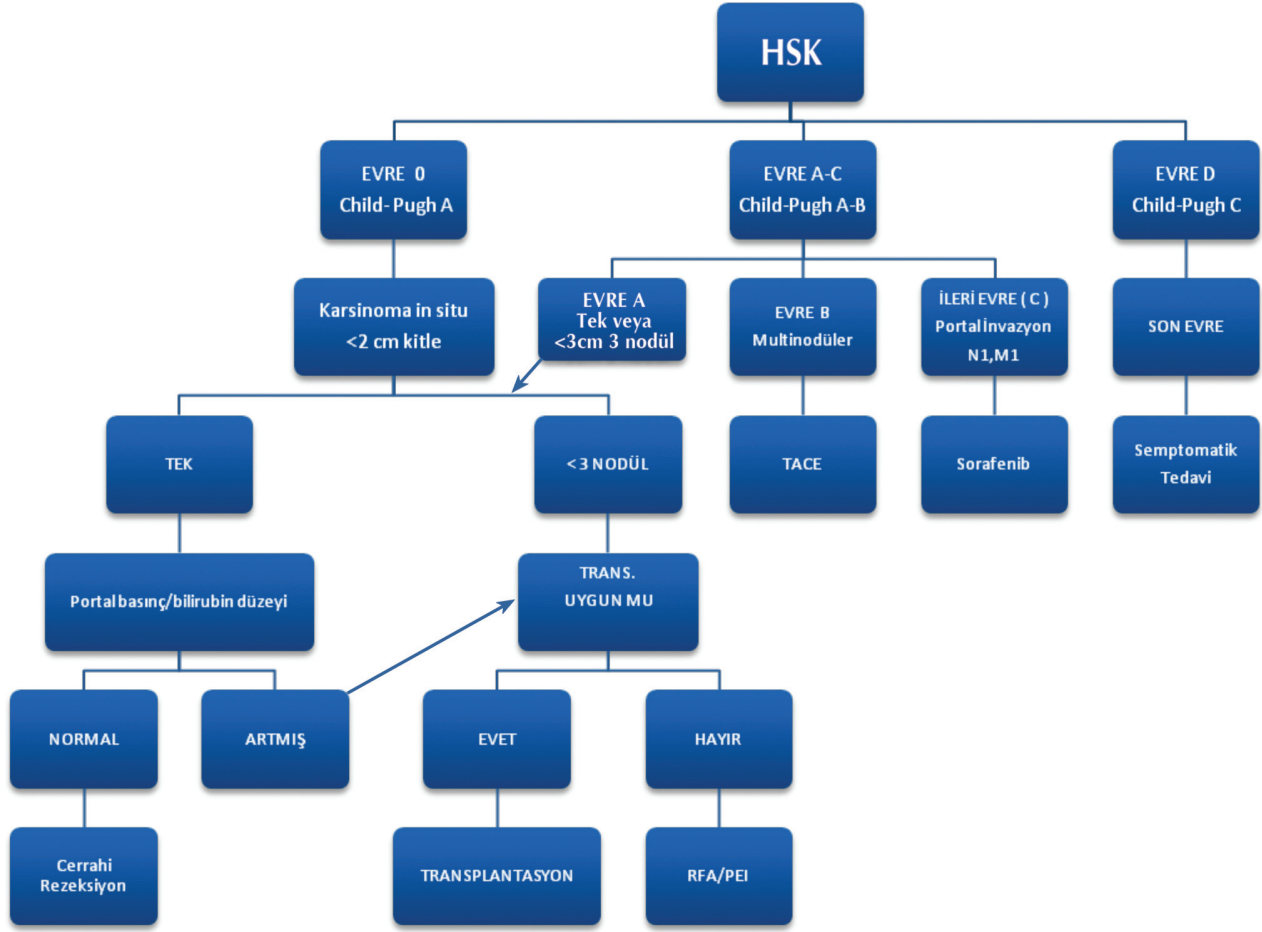
Vakaların yarısından fazlasında tümör nekrozu hedefine ulaşılır (44). İşlemden bir ay sonra bakılan tümör markerları sonuçları ve bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri ile tedavi başarısı değerlendirilebilir. Hastaların %2'den daha düşük bir kesiminde tedaviye tam cevap alınır, büyük bir kısmında ise beslenmesi azaltılan tümör dokusu zaman içinde kan akımını tekrar kazanır ve büyümeye devam eder. Ancak işlem sonrası büyüme daha yavaş olur ve beklenen yaşam süresi hastaların %20-60'lık bir kesiminde kesin olarak uzar (43,44).

TAE/TACE, biliyer obstrüksiyon, ensefalopati ve portal ven trombozu gibi durumlarda kontrendikedir. Semptomatik, ileri karaciğer yetmezlikli olgularda işlem sonrası mortalite riski artmış olduğundan bu hasta grubuna da TAE/TACE uygulanmamalıdır. TACE komplikasyonları RF ile benzerdir, yan etkileri kullanılan kemoterapötik ajanın yan etkilerinden oluşmaktadır (bulantı, kusma, kemik iliği depresyonu, alopesi, renal yetmezlik vb). Hepatik arterin akut iskemisi sonucu ise, hastaların yaklaşık yarısında post-embolizasyon sendromu adı verilen, kendini ileus, ateş ve karın ağrısıyla gösteren bir klinik tablo meydana gelir. Ateş, çoğunlukla vücut tarafından tümör nekrozuna verilen bir cevap olsa da; bazı hastalarda kolesistit ve hepatik abse gibi enfeksiyöz bir sebebe bağlı da gelişmiş olabilir. Post-embolizasyon sendromu hastaların büyük bir kısmında 48 saat içinde kendi kendini sınırlar ve düzelir.

Portal ven trombozu gibi kontrendikasyonlar varlığında TAE/TACE tedavisinin uygulanamaması durumunda bu grup hastalarda iyi tolere edilebilen transarteriyel radyoembolizasyon yöntemi uygulanabilir. Diğer iki yönteme benzer şekilde radyoembolizasyonda da yttrium-90 veya iodine-131 içeren partiküller hepatik arterde emboli oluşturmak amacıyla kullanılır. Hakkında yapılmış çok sayıda çalışma olmamakla beraber, portal ven trombozlu ve sirozu olmayan hastalarda ortalama yaşam süresini uzattığı belirtilmektedir (45).

2. Sorafenib

TACE tedavisinden fayda görmemiş ileri evre hepatosellüler karsinom vakarında kullanılan FDA onaylı multikinaz inhibitörü ilaçtır. Buraya kadar bahsedilen efektif prosedürlerle daha fazla fayda görmeyeceği düşünülen ve karaciğer fonksi-



Şekil 1. Barcelona Clinic Liver Cancer evreleme ve tedavi algoritması

yonları korunmuş hastalarda palyasyon amacıyla endikedir. Hastaların %5'inde parsiyel cevap oluşturabilir, sağkalım ve hastalığın progresyon süresini plasebo grubuna göre yaklaşık 3-4 ay uzattığı belirlenmiştir. Diyare, el-ayak-deri reaksiyonu, yorgunluk gibi yan etkileri mevcuttur ancak ilaca bağlı mortalite henüz bildirilmemiştir. Sorafenib dışında denenmekte olup FDA onayı almamış, faz 3 çalışmaları tamamlanmamış ilaçlar; bevacizumab, cetuximab, erlotinib, sunitinib olarak sıralanabilir. Bu ilaçlardan cetuximab ve erlotinib ile tedavi edilen hastaların faz 2 çalışmalarda ortalama yaşam sürelerinin sırasıyla 9,6 ve 13 ay olduğu bildirilmiştir (46).

Buraya kadar anlatılan tedavilerin özeti olarak; Barcelona Clinic Liver Cancer tarafından belirlenen ve yaygın olarak kullanılan HSK tanısı almış vakalardaki tedavi yaklaşımı Şekil 1'de gösterilmektedir.

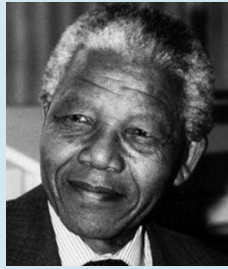
HSK günümüzde halen %80-90 oranında efektif tedavi uygulanamayacak aşamada tanı koyulan ve bu sebeple vakalarının

büyük bir kısmı 2 yıl içinde kaybedilen agresif bir tümördür. Ultrasonografi ve tümör belirteçleri ile düzenli aralıklarla taramaları yapılan kronik hepatitli hastalara erken evrede tanı konabilmektedir. Bu hastalar küratif yöntemlerle tedavi edilmekte ve 5 yıllık sağkalım oranları %70 ve üzerinde olabilmektedir. Ancak diğer bir problem de küratif yöntem sonrası vakalara uygulanacak nüks önleyici tedavilerin yetersizliğidir. Bu amaçla denenmiş tüm tedavilerin efektif olmadığı bildirilmiştir. Hastaların büyük bir bölümünde 5 yıl içinde nüks görülmektedir. Küratif tedavi uygulanamayan vakalara palyasyon amaçlı tedaviler denenmekte olup sağkalım süresinin uzatılması amaçlanmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörleri ve büyüme faktörleri reseptör blokerleriyle yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır ancak bunların başarısı da beklenen yaşam süresini en fazla 6 ay uzatmakla sınırlı kalmıştır. Yeni tedavilere duyulan ihtiyaç günümüzde de devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-38.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 517-20.
4. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
5. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019-21.
6. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
7. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-40.
8. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-9.
9. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002; 235: 373-82.
10. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080-6.
11. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 61-74.
12. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
13. 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; 10: 25-34.
14. Groupe d'Etude de de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* 2004; 40: 1361-9.
15. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1788-97.
16. Okada S, Okazaki N, Nose H, et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology* 1992; 16: 112-7.
17. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16.
18. Huo TI, Lin HC, Hsia CY, et al. The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1920-30.
19. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-51.
20. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-17.
21. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, et al. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg* 2000; 87: 879-82.
22. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1543-54.
23. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 703-10.
24. Morimoto O, Nagano H, Sakon M, et al. Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* 2003; 39: 215-21.
25. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002; 3: 593-603.
26. Sala M, Fuster J, Llovet JM, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1294-1300.
27. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.
28. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl* 2006; 12: 1504-11.
29. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-8.
30. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346: 1074-82.
31. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
32. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 323-8.
33. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
34. Lencioni R, Vignali C, Caramella D, et al. Transcatheter arterial embolization followed by percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 70-5.
35. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-40.

36. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-61.
37. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-30.
38. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-23.
39. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 207-11.
40. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441-51.
41. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-9.
42. Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, et al. Early hepatocellular carcinoma: Pathology, imaging, and therapy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 972-8.
43. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-88.
44. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
45. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71-81.
46. Yau T, Chan P, Epstein R, Poon RT. Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. *Liver Int* 2009; 29: 10-7.



NELSON MANDELA
1918-....

Eğer bir şeyden vazgeçebiliyorsanız, onun sizi tutsak etmesinin de önüne geçersiniz. Evrenin en büyük özgürlüğü o vazgeçilmezden vazgeçip, gerçek özgürlüğe ulaşmaktır.