



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Hepatosellüler karsinomada bridging veya downstaging sonrası karaciğer transplantasyonu ile direkt transplantasyon stratejilerinin sağkalım üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Comparison of survival analysis of the bridging or downstaging and direct transplantation strategies after liver transplantation in hepatocellular carcinoma

Hüseyin Tuğsan Ballı¹ , Abdullah Ülkü² 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ²Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(4):1405-1411.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the effects of downstaging and bridging treatments on post-transplant survival time in patients with underwent cadaveric liver transplantation hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods: 33 patients with hepatocellular carcinoma were included in our study. These patients were divided into three groups as downstaging, bridging and control. While trans-arterial chemo-embolization, trans-arterial radio-embolization, radiofrequency ablation or microwave ablation treatments were applied to the bridging and downstaging groups before transplantation, no treatment was applied to the control group. Kaplan-Meier life analysis was used to calculate survival time after transplantation.

Results: The mean follow-up time was 37.5 ± 32.1 months. The overall survival rate was 48.5%. The highest survival rates were in the bridging group (54.5%), then in the control group (50.0%) and the lowest survival rate was in the downstaging group (41.7%). Although there were differences between the groups, statistically significant results could not be obtained.

Conclusion: In this study, it has been concluded that bridging and downstaging methods are effective strategies to keep the patients who will be transplanted with in the Milan Criteria, and survival time in some patients with downstaging group is higher than the average.

Keywords: Bridging treatment, downstaging treatment, hepatocellular carcinoma, transplantation.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kadaverik karaciğer transplantasyonu yapılmış hepatosellüler karsinomalı hastalarda downstaging ve bridging tedavilerinin transplantasyon sonrası sağ kalım süreleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza hepatosellüler karsinoma tanısı almış ve kadaverik karaciğer transplantasyonu yapılmış 33 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar downstaging, bridging ve kontrol olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bridging ve downstaging gruplarına transplantasyon öncesi transarteriyel kemo-embolizasyon, transarteriyel radyo-embolizasyon, radyofrekans ablasyon veya mikrodalga ablasyon tedavileri uygulanırken kontrol grubuna herhangi bir tedavi uygulanmadı. Transplantasyon sonrası sağ kalım süreleri hesaplanırken Kaplan-Meier yaşam analizi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama takip süresi $37,5 \pm 32,1$ ay olarak hesaplandı. Genel sağ kalım oranı %48,5 idi. En yüksek sağ kalım oranı bridging grubunda (%54,5), daha sonra kontrol grubunda (%50,0) ve en düşük olarak (%41,7) downstaging grubunda olduğu tespit edildi. Her ne kadar gruplar arasında farklılıklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

Sonuç: Bu çalışma ile bridging ve downstaging yöntemlerinin transplantasyon yapılacak hepatosellüler karsinomalı hastaları Milan Kriterleri içinde tutmaya yarayan etkili stratejiler olduğu, downstaging yöntemi uygulanan bazı hastalarda sağ kalım sürelerinin ortalamanın üstüne çıktığı sonucu elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bridging tedavi, downstaging tedavi, hepatosellüler karsinoma, transplantasyon.

GİRİŞ

Karaciğer transplantasyonu (KT), hepatosellüler karsinoma (HSK) hastaları için hayat kurtarıcı ve iyileştirici bir tedavi yöntemidir. KT HSK hastaları için en iyi ve en uzun süreli sağkalımı sağlayan tedavi yöntemidir¹.

HSK hastalarında karaciğer transplantasyonunun başarılı olması için KT uygulanacak hastalarda çeşitli kriterler aranmaktadır. Bu kriterler içerisinde çok kabul gören ve ülkemizde de kadaverik nakillerde referans kabul edilen Milan Kriterleridir². Milan Kriterleri (MK) (1 lezyon \leq 5 cm, 2 veya 3 lezyon \leq 3 cm; vasküler invazyon yok)1996'dan beri HSK olan hastaları tanımlamak için yaygın olarak kabul görmektedir. Bu kriterler yapılan kesitsel çalışmalar ile belirlenmiştir ve bu çalışmalarda MK ile belirlenen hastalarda KT sonrası 5 yıllık sağ kalım ve nüks oranları bakımından mükemmel sonuçlar elde edilmiştir³. MK sağ kalım ve nüks açısından önemli olmakla birlikte birçok hasta maalesef bu kriterlerin dışında kalmaktadır. MK dışında kalan hastalar kadaverik KT şansını kaybetmekte ve bu da HSK tedavisi için iyileştirici seçeneğin ortadan kalkmasına yol açmaktadır⁴. MK dışında kalmanın en önemli nedenlerinden biri nakil listesinde sıranın gelmesini beklemektir. Bu süre zarfında karaciğerde yer alan tümörün çapı ve sayısı çoğunlukla artmakta ve hastayı MK dışına çıkarmaktadır⁵.

Geliştirilen yeni stratejiler ile HSK hastaları MK içinde tutulmaya çalışılmaktadır. Bridging ve downstaging HSK hastalarını MK içinde tutmayı sağlayan önemli tedavi yöntemleridir⁵. Bridging; KT için listeye girmiş MK'ye uygun hastaların transplantasyon sırası gelene kadar MK'ye uygun olarak kalmasını amaçlamaktadır. Downstaging ise karaciğer tümörlerinde meydana gelen büyüme ile MK dışında kalan hastaların yapılacak tedavi ile yeniden MK'ye uygun olmasını hedeflemektedir⁴. Her iki yöntem de doğrudan karaciğeri hedef alan, lokal tedavi yöntemleridir. Bu iki yöntemde hastalar belirli kriterler açısından değerlendirilerek uygun tedavi stratejileri belirlenir. Bridging ve downstaging uygulanacak hastalara transarteriyel kemo-embolizasyon (TAKE), transarteriyel radyo-embolizasyon (TARE), radyofrekans ablasyon (RFA) veya mikrodalga ablasyon (MDA) tedavileri uygulanabilmektedir⁵.

Biz bu çalışmamızda kadaverik KT yapılmış hastalarda, transplantasyon yapılabildiği kadar geçen

sürede bridging ve downstaging uyguladığımız hastaların ve herhangi bir tedavi uygulanmamış kontrol grubunun transplantasyon sonrası sağ kalım sürelerini inceledik. Bu çalışma ile HSK hastalarında transplantasyonun başarısı ile bridging ve downstaging tedavileri arasında bir ilişki olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olunacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2010 ve 2017 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takibi yapılan, radyolojik ve/veya patolojik olarak HSK tanısı almış ve kadaverik KT yapılmış 33 hasta dahil edildi. Hastalara yapılan tedaviler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitelerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen 33 hasta downstaging, bridging ve kontrol olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bridging grubunda, MK'ye uygun olan ancak transplantasyon sırası bekleyen 11 hasta yer aldı. Bu grupta yer alan hastalara transplantasyon sırası beklerken MK dışında kalmamaları için uygun tedaviler uygulandı. MK dışında kalan 12 hasta downstaging grubuna dahil edildi ve KT yapılacak tarihe kadar MK'ye uygun olmaları için çeşitli tedaviler uygulandı. MK'ye uygun olup herhangi bir tedavi yapılmadan KT uygulanan 10 hasta kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların tamamı postoperatif olarak radyolojik ve/veya patolojik olarak değerlendirilerek kolanjiyosellüler karsinom gelişmediği tespit edildi ve explante karaciğerde yapılan patolojik değerlendirmede tüm lezyonlar HSK ile uyumlu bulundu.

Downstaging ve Bridging protokolleri

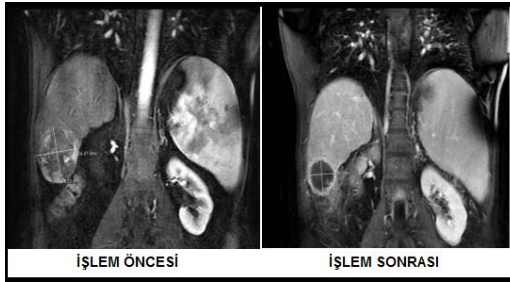
Hastalara çeşitli alt protokoller uygulandı. Kullanılan tedavilerin türü ve sayısı, her bir hastaya, tümör özelliklerine ve yanıtına göre uyarlandı. Her iki protokolda TAKE, TARE, RFA veya MDA teknikleri kullanıldı. RFA ve MDA perkutan yolla uygulandı. Hangi tekniğin kullanılacağı hastaya göre belirlendi. <3 cm büyüklüğündeki tümörler için RFA veya MDA uygulandı, tümörün boyutu arttıkça, bu yöntemler ile eksik tedavi olasılığı artacağı için daha büyük tümörler için TAKE, TARE veya kombinasyon tedavisi önerildi⁶. Perkütan RFA veya MDA prosedürleri, intravenöz midazolam ve fentanilin titre edilmiş dozları kullanılarak ve ultrason ve/veya bilgisayarlı tomografi rehberliği

kullanılarak bilinçli sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirildi.

TAKE işlemleri ise konvansiyonel TAKE (K-TAKE) veya ilaç salınımlı partiküllerle TAKE (İSP-TAKE) şeklinde yapıldı.

K-TAKE; lipiodol (Guerbet) bazlı (maks. 10 ml) kemoterapötik bir ilaçla (epirubisin hidroklorür) yapıldı. K-TAKE standart teknikler kullanılarak yapıldı, 30 mg mitomisin, 30 mg adriamisin ve lipiodol ile karıştırılmış 100 mg sisplatin uygulandı⁷. Daha sonra, kalıcı tıkaçıcı parçacıklar kullanılarak embolizasyon yapıldı.

İSP-TAKE ise; 100–300 mikron ilaç salınımlı embolik mikro küreler kullanarak uygulandı (LC Bead; BTG, London, England). Her uygulamada ortalama 50-75 mg doksorubisin dozu kullanıldı.



Şekil 1: Downstaging uygulaması yapılmadan önce ve sonrasında tümör büyüklüğünde meydana gelen değişiklik (Önceki boyut: 54,47 mm X 64,22 mm, İşlem sonrası boyut: 34,41mm X 37,57 mm)

Anjiyografi tüm hastalarda transfemoral bir yaklaşımla gerçekleştirildi. Hepatik ve tümörü besleyen arterlerin süper selektif kateterizasyonundan sonra K-TAKE veya İSP-TAKE yöntemlerinden birisi kullanılarak HSK lezyonunda veya tümör besleme alanında staz oluşturuldu. Gerekli durumlarda tümörde tam staz elde etmek için kalibre edilmiş polivinil alkol partikülleri (BeadBlock; Biocompatibles International, Farnham, UK) veya diğer mikroküreler (Embozene; Celonova Biosciences, Atlanta, Ga., ABD) uygulandı. Hastalar tüm prosedür boyunca dikkatlice gözlemlendi, analjezikler ve antiemetikler talep üzerine verildi.

MDA, 915 veya 2450 MHz jeneratör özelliklerine sahip ticari olarak temin edilen bir sistemle (Evident MW Ablasyon Sistemi, Covidien, Boulder, CO, ABD), (EMprint ve MicrothermX) ultrasonografi veya cone-beam bilgisayarlı tomografi

kılavuzluğunda gerçekleştirildi. Hedef tümörde yeterli koagülasyon nekrozunu ve 1 cm'lik doku marjını sağlamak esas alındı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada kategorik değişkenler özetlenirken n (%), sürekli değişkenler olan ortalama takip süresi özetlenirken ise ortalama \pm standart sapma (minimum değer - maksimum değer) kullanıldı. Yaşam sürelerinin hesaplanmasında Kaplan-Meier yaşam analizi uygulandı. Gruplarda yaşam sürelerini karşılaştırırken Log-rank testi kullanıldı. Yaşam süreleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ise ortalama \pm standart hata değerleri ile sunuldu ve hesaplanması mümkün olan yerlerde (sağkalım oranı < %50 olan) medyan değerler de verildi. $p < 0,05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 19 paket programı kullanıldı (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Tablo 1. Downstaging grubuna dahil edilen hastaların yaş ve lezyon bilgilerine ait tablo.

Hasta No	Hastanın Transplantasyon Sırasındaki Yaşı	İşlem Öncesi Lezyon Boyutu (cm)*	İşlem Öncesi Lezyon Sayısı
1	55	2	1
2	51	5	1
3	56	3,5	3
4	55	6	2
5	56	5	2
6	58	8,5	1
7	65	5,5	1
8	66	6	1
9	62	2	4
10	53	6	1
11	63	7	1
12	43	4	3
Ortalama	56,91	5,04	1,75

*: Lezyon sayısı 1'den fazla olan hastalarda en büyük lezyona ait değer paylaşılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada bridging grubunda 11 (%33,3), downstaging grubunda 12 (%36,4) ve kontrol grubunda 10 (%30,4) olmak üzere toplamda 33 hasta değerlendirilmiştir. Bu 33 hastadan yalnızca 3'ü (%9,0) kadın 30'u (%90,9) erkektir ve çalışmaya alınan 3 kadın hasta downstaging grubunda bulunmaktaydı. Bridging grubunda yer alan

hastaların yaş ortalaması 56,91, işlem öncesi lezyon boyut ortalaması 5,04 cm ve işlem öncesi lezyon sayılarının ortalaması 1,75 olarak hesaplandı (Tablo 1). Downstaing grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 55,63, işlem öncesi lezyon boyut ortalaması 3,13 cm ve işlem öncesi lezyon sayılarının ortalaması 1,09 olarak hesaplandı (Tablo 2). Kontrol grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 53,90, işlem öncesi lezyon boyut ortalaması 2,95 cm ve işlem öncesi lezyon sayılarının ortalaması 1,72 olarak hesaplandı (Tablo 3).

Ortalama takip süresi 37,5±32,1 ay olarak hesaplandı (min:0,1 – maks: 112). Çalışmada bu takip süresi boyunca 17 hasta ölmüştür (%51,5). Genel sağ kalım oranı ise %48,5 idi. En yüksek sağ kalım oranı bridging grubunda (%54,5), daha sonra kontrol grubunda (%50,0) ve en düşük olarak (%41,7) downstaging grubundaydı. Kaplan-Meier sağkalım analizi sonucunda 33 hastanın ortalama sağ kalım süresi 56,9±9,3 ay, medyan sağkalım süresi ise 43,1±19,4 ay olarak bulundu. Çalışma gruplarında toplam sağ kalım durumları incelendiğinde Log-Rank testi sonucunda grupların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmamıştır (p=0,861). Bridging grubunda ortalama yaşam süresi 51,2 ± 13,5 ay iken downstaging grubunda ortalama yaşam süresi 50,7 ± 15,1 ay ve kontrol grubunda 47,9 ± 10,9 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 2. Bridging grubuna dahil edilen hastaların yaş ve lezyon bilgilerine ait tablo

Hasta No	Hastanın Transplantasyon Sırasındaki Yaşı	İşlem Öncesi Lezyon Boyutu (cm)*	İşlem Öncesi Lezyon Sayısı
1	56	2.5	1
2	44	4.5	1
3	61	3	1
4	62	2.5	1
5	58	4	1
6	59	4	1
7	44	2	1
8	55	4	1
9	59	2.5	1
10	55	2	2
11	59	3.5	1
Ortalama	55.63	3.13	1.09

*: Lezyon sayısı 1'den fazla olan hastalarda en büyük lezyona ait değer paylaşılmıştır.

Medyan yaşam süreleri incelendiğinde bridging grubunda bu süre hesaplanamazken, downstaging grubunda medyan yaşam süresi 10,2 ± 17,8 ay kontrol grubunda ise medyan yaşam süresi 45,2 ± 2,6 ay olarak bulunmuştur. Medyan yaşam sürelerindeki bu ciddi farklılık downstaging grubunda hastaların yarısının çok kısa sürede ölmesinden kaynaklanmaktadır (Grafik 1). Cerrahi komplikasyon ve/veya teknik komplikasyonlara bağlı ölümler sebebiyle kaybedilen hastalar çıkarıldıktan sonra genel sağ kalım süreleri; kontrol grubunun minimum sağ kalım süresi 8 ay, maksimum sağ kalım süresi 80 ay, downstaging grubunda minimum sağ kalım süresi 10 ay, maksimum sağ kalım süresi 110 ay olarak hesaplanırken bridging grubunda hasta kaybının fazla olması sebebiyle bu değer hesaplanamadı. Tüm grupların ortalama sağ kalım süresi 42 aydı. Toplam sağ kalım durumları incelendiğinde Log-Rank testi sonucunda grupların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmamıştır (p= 0,647) (Grafik 2).

Tablo 3. Kontrol grubuna dahil edilen hastaların yaş ve lezyon bilgilerine ait tablo.

Hasta No	Hastanın Transplantasyon Sırasındaki Yaşı	İşlem Öncesi Lezyon Boyutu (cm)*	İşlem Öncesi Lezyon Sayısı
1	56	6	2
2	45	5,5	4
3	63	5	1
4	55	3	1
5	49	2	1
6	60	2	3
7	50	2	1
8	59	2	3
9	48	2	1
10	52	1	1
11	53	2	1
Ortalama	53,90	2,95	1,72

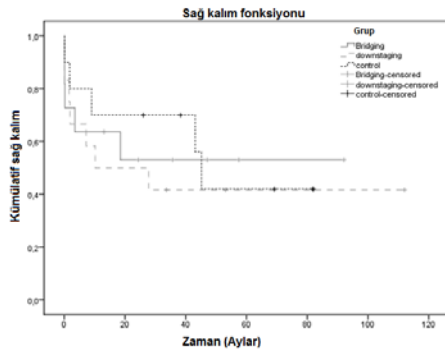
*: Lezyon sayısı 1'den fazla olan hastalarda en büyük lezyona ait değer paylaşılmıştır.

Sağ kalımın yıllara göre gruplardaki dağılımı yıllara göre karşılaştırıldığında, 1. yılsonunda bridging ve downstaing gruplarında sağkalım oranı %27,27 iken kontrol grubunda %21,21 olarak tespit edildi. 3. yılsonunda bridging grubunda sağ kalım oranı %15,5, downstaing grubunda %21,21 ve kontrol grubunda %18,18 olarak tespit edildi. 5.yılsonunda bridging grubunda sağkalım oranı %9,1, downstaing

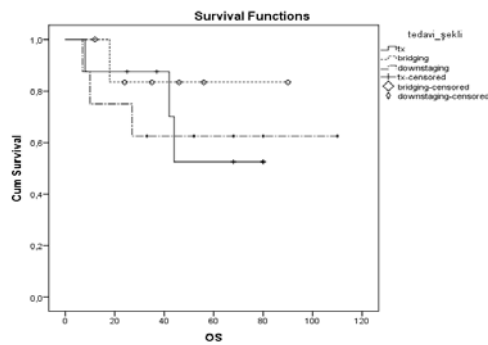
grubunda %15,15 ve kontrol grubunda %9,1 olarak tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Yıllara göre sağ kalım oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	1.Yıl	3.Yıl	5.Yıl
Bridging	%27.27	%15.15	%9.1
Downstaging	%27.27	%21.21	%15.15
İşlemsiz Grup	%21.21	%18.18	%9.1



Grafik 1. Bridging, downstaging ve kontrol gruplarında medyan yaşam sürelerinin karşılaştırılması.



Grafik 2. Bridging, downstaging ve kontrol gruplarından komplikasyona bağlı ölümler nedeniyle kaybedilen hastalar çıkarıldıktan sonra medyan yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu, hepatosellüler karsinomalı hastalar için hayat kurtarıcı ve iyileştirici bir tedavi yöntemidir. KT HSK hastaları için en iyi ve en uzun süreli sağ kalımı sağlayan tedavi yöntemidir¹.

Bir hastanın ülkemizde kadaverik KT ye uygun olup olmadığı MK ile belirlenir⁸. Transplantasyona uygun olmak hastalar için umut verici olsa da bu hastaların transplantasyon sırası gelinceye kadarliste dışında kalmaması ve mevcut uygunluğunu koruması gerekmektedir. Ancak çoğu zaman HSK progresyonu sebebiyle hastaların uzun süreler boyunca MK'ye uygun olması imkansızlaşmaktadır⁹. Geliştirilen yeni stratejiler ile HSK hastaları MK içinde tutulmaya çalışılmaktadır. Bridging ve downstaging işlemleri HSK hastalarını MK içinde tutmayı sağlayan önemli tedavi yöntemleridir⁵. Bridging; KT için listeye girmiş MK'ye uygun hastaların transplantasyon sırası gelinceye kadar MK ye uygun olarak kalmasını amaçlamaktadır. Downstaging ise karaciğer tümörlerinde meydana gelen büyüme ile MK dışında kalan hastaların yapılacak tedaviler ile yeniden MK ye uygun olmasını hedeflemektedir⁴.

Son yıllarda bu yöntemler ile KT'nin başarılı olması ve yaşam süresine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Ancak organ bağışlarının yeterli olmaması, uygun hastaların bulunamaması gibi nedenler transplantasyon rakamlarının çok düşük olmasına yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak bu tarz çalışmalarda örneklem büyüklüğü sınırlı kalmaktadır. 2013 yılında downstaging tedavisinin KT sonrası sağkalım üzerine etkisini araştıran Green ve ark 7 hastaya, Thome ve ark 8 hastaya, Bova ve ark 9 hastaya çalışmalarında yer verebilmiştir¹⁰⁻¹². Çalışmamızda bridging grubunda 11 (%33,3), downstaging grubunda 12 (%36,4) ve kontrol grubunda 10 (%30,4) olmak üzere toplamda 33 hasta değerlendirilmiştir. Bu veriler tek başına değerlendirildiğinde örneklem gruplarımız küçük görünse de yapılmış diğer çalışmalar ile kıyaslandığında bu rakamların anlamlı olduğu sonucuna ulaşılabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri 2010 yılında yapılan bir çalışmada 29,3 ay iken 2009 yılında farklı bir çalışmada 36,5 ve 2008 yılında Chapman ve ark'larının yaptığı çalışmada 27,5 olarak bildirilmiştir^{2,12,13}. Çalışmamızda hastalarımızın

ortalama takip süresi 37,5 aydır. Bu süre literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçları kapsamaktadır.

KT yapılmış hastalarda sağ kalım oranları incelendiğinde literatürde oldukça farklı değerler olduğu görülmektedir. Bridging uygulanmış hastalarda yapılan çalışmalarda Alba ve ark sağ kalım oranını %60,4, Branco ve ark %67,7 ve Brillat ve ark ise %69 olarak vermiştir¹⁴⁻¹⁶. Biz çalışmamızda en yüksek sağ kalım oranı bridging grubunda elde ettik ve bu oran %54,5' tir. Elde ettiğimiz değer benzer diğer çalışmalardan daha düşük olmakla birlikte büyük farklılık içermemektedir. Downstaging uygulanmış hastalarda sağ kalım oranları Graziadei ve ark tarafından %41, Jang ve ark tarafından %54,6 olarak verilmiştir^{5,17}. Biz çalışmamızda downstaging grubunda sağ kalım oranını %41,7 olarak belirledik. Bu değer benzer çalışmalarda elde edilen sonuçların biraz altında kalmaktadır. Kontrol grubunda elde ettiğimiz sağ kalım oranı ise %50,0'dir.

Bridging grubu ortalama yaşam süreleri bakımından kıyaslandığında önceki çalışmalarda Lu ve ark ortalama 36 ay, Alba ve ark 60 ay, Hayashi ve ark 48 ay sonuçlarını paylaşmışlardır^{5,14,18}. Biz de çalışmamızda bridging grubunda ortalama yaşam süresini 51,2 ay olarak hesapladık. Downstaging grubunda ortalama yaşam süresi ile ilgili yapılmış çalışmalarda Cillo ve ark ile De Luna ve ark 36 ay, Otto ve ark 48 ay değerlerini elde etmiştir¹⁹⁻²¹. Biz çalışmamızda downstaging grubunda ortalama yaşam süresini 50,7 ay, kontrol grubunda 47,9 ay ve 33 hastanın ortalama sağ kalım süresini 56,9 ay olarak bulduk. Downstaging grubunda elde ettiğimiz sağ kalım süresi literatürdeki birçok çalışmadan daha uzundur. Bu farklılık anlamlı derece de olmasa da downstaging uygulamaları konusunda umut vericidir.

Hastaları gruplar içinde tek tek incelediğimizde en uzun sağ kalım süresinin downstaging grubunda yer alan hastalarda olduğu görüldü. Ancak bu grupta yer alan hastalardan bazılarının erken kayıpları istatistiksel olarak elde edilen ortalamaların düşük çıkmasına yol açtı. Bu tedavi stratejilerinin bazı hastalarda çok iyi sonuçlar vermesinin bazılarında ise tedaviye cevabın çok az olmasının bireysel farklılıklar ile alakalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu alanda yapılacak çalışmalarda uygulanacak tedavi stratejilerinin belirlenmesinde sadece biyokimyasal belirteçler, tümör çapı ve evresi gibi kriterlerin yeterli olmayacağına inanmaktayız. Hastalara ait genetik farklılıkların göz önünde bulundurulması ve bu konuda ek çalışmaların yapılması transplantasyon tedavilerine önemli

katkıları sağlayacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte bu yöntemler ile yapılacak çalışmalarla sadece transplantasyona uygunluğu sağlamanın dışında belki de HSK'de tam bir iyileşmeyi sağlayacak tedavi stratejileri geliştirilebilir. Downstaging yapılarak MK içerisine sokulan hasta grubunda uygun ve ılımlı biyolojiye sahip tümörler taşıyan hastaların bulunduğu inanmaktayız. Nakil sonrası sağ kalım sürelerinde olumlu değişiklikler olan downstaging tedavisi görmüş hastalar bu görüşümüzü destekleyen güçlü bir belirteçtir. Bu nedenle downstaging protokolü uygulanan hastalarda, hasta MK içerisine sokulduktan sonra bazı gruplara göre 3 ay bazı gruplara göre 6 ay gibi bir bekleme süresi takip edildikten sonra hastada eğer bir progresyon yok ise nakil kararının verilmesi gerekmektedir.Örnekleme büyüklüğünün az olması çalışmamızı sınırlandıran en önemli faktördür.

Bu çalışma bridging ve downstaging yöntemlerinin transplantasyon yapılacak hastaları MK içinde tutmaya yarayan etkili stratejiler olduğu, downstaging yöntemi uygulanan bazı hastalarda sağ kalım sürelerinin ortalamanın üstüne çıktığı sonucu elde edilmiştir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: HTB, AÜ; Veri toplama: HTB, AÜ; Veri analizi ve yorumlama: HTB, AÜ; Yazı taslağı: HTB; İçeriğin eleştirel incelenmesi: HTB, AÜ; Son onay ve sorumluluk: HTB, AÜ; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: HTB, AÜ; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : HTB, AÜ; Data acquisition: HTB, AÜ; Data analysis and interpretation: HTB, AÜ; Drafting manuscript: HTB; Critical revision of manuscript: HTB, AÜ; Final approval and accountability: HTB, AÜ; Technical or material support: -; Supervision: HTB, AÜ; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Parikh ND, Waljee AK, Amit G. Singal, downstaging hepatocellular carcinoma:a systematic reviewand pooled analysis. Liver Transpl 2015;21:1142–52.
2. Mazzaferro V, Llovet J, 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;10:35-43.
3. Sandri G.B., Rayar M, Qi X andLucatelli P. Liver transplant for patients outside Milan criteria. Trans Gastroenterol Hepatol. 2018;3:81.

4. Rudnick SP, Russo MW. Liver transplantation beyond or downstaging with in the Milan criteria for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;265-275.
5. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7515-30.
6. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M et al. Report of a national conference on liver location in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl.* 2010;16:262-78.
7. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radio embolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-8.
8. Mennon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Review article: liver transplantation for hepatocellular carcinoma - a critical appraisal of the current worldwide listing criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:893-902.
9. El-Serag HB, Siegel AB, Davila JA, Shaib YH, Cayton-Woody M, McBride R et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: a population based study. *J Hepatol.* 2006;44:158-66.
10. Green TJ, Rochon PJ, Chang S, Ray CE Jr, Winston H, Ruef R et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside of Milan criteria: strategies using drug-eluting bead chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1613-22.
11. Tohme S, Sukato D, Chen HW, Amesur N, Zajko AB, Humar A et al. Yttrium-90 radioembolization as a bridge to liver transplantation: a single-institution experience. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1632-8.
12. Bova V, Miraglia R, Maruzzelli L, Vizzini GB, Luca A. Predictive factors of downstaging of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria treated within tra-arterial therapies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:433-9.
13. Chapman WC, MajellaDoyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS et al. Outcomes of neo adjuvant trans arterial chemo embolization to down stage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:617-25.
14. Alba E, Valls C, Dominguez J, Martinez L, Escalante E, Lladó L et al. Trans catheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1341-8.
15. Branco F, Brú C, Vilana R, Bianchi L, Alves de Mattos A. Percutaneous than olinjection before liver transplantation in the hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2009;8:220-7.
16. Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G, Rangheard AS, Consigny Y, Plessier A et al. Percutaneous radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:296-305.
17. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:557-63.
18. Hayashi PH, Ludkowski M, Forman LM, Osgood M, Johnson S, Kugelmas M et al. Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:782-7.
19. Cillo U, Vitale A, Volk ML, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients. *Dig Liver Dis.* 2010;42:642-9.
20. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge to ward liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:1158-68.
21. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F et al. Response to trans arterial chemoembolization as a biological selection criteri on for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006;12:1260-7.