

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KANSER HASTALARINDA
C-JUN DÜZEYİNİN SORAFENİB TEDAVİ YANITI
VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ERGİN AYDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYTUĞ ÜNER**

**ANKARA
HAZİRAN 2021**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KANSER HASTALARINDA
C-JUN DÜZEYİNİN SORAFENİB TEDAVİ YANITI
VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ERGİN AYDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYTUĞ ÜNER**

**ANKARA
HAZİRAN 2021**

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ergin AYDEMİR
Baba Adı	Hasan
Doğum Yeri/Tarihi	İskenderun / 14.04.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	23.09.2015 / 1004248
Mezun Olduğu Fakülte	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Hepatosellüler Kansere Hastalarında C-Jun Düzeyinin Sorafenib Tedavi Yanıtı Ve Prognozu İle İlişkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Ergin Aydemir'in "Hepatosellüler Kansere Hastalarında C-Jun Düzeyinin Sorafenib Tedavi Yanıtı Ve Prognozu İle İlişkisi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Aytuğ Üner

ÜYE
Prof. Dr. Ahmet Özet

ÜYE
Prof. Dr. Necati Alkış

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma aşamasında ve asistanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimiyle bana yol gösteren ve tüm bu süreçte desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Aytuğ ÜNER'e,

Tez çalışmama verdikleri koşulsuz destek için Sayın Uzm. Dr. Bediz KURT İNCİ'ye ve tüm onkoloji bilim dalı çalışanlarına,

Tıp eğitimimde mesleki ve bilimsel anlamda üzerimde emekleri olan başta Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan YETKİN, önceki Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Turgay ARINSOY ve Sayın Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL, Sayın Prof.Dr. Yasemin ERTEN olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim görevlilerine,

Her koşulda yanımda olan arkadaşlarım Uzm Dr.Orhun AKDOĞAN'a, Dr Derya KIRMAN'a, Dr Alper ŞENKALFA'ya, Dr Yasemin AKTAŞ SAVRUN'a; arkadaşım, meslektaşım ve aynı zamanda kuzenim olan Dr Okan TURHAN'a; uzmanlık eğitim sürecimi keyifli kıldığı gibi bu çalışma sürecini de kolaylaştıran, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm Dr Esra ERASLAN'a,

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiren, çalışma sürecinde de yanımda olan aileme özellikle de anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ergin AYDEMİR

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatosellüler Kanser Epidemiyolojisi	3
2.2. Hepatosellüler Kanser Risk Faktörleri.....	4
2.2.1. Cinsiyet	4
2.2.2. Hepatit B	4
2.2.3. Hepatit D	6
2.2.4. Hepatit C	6
2.2.5. Çevresel Faktörler	7
2.2.5.1. Alkol.....	8
2.2.5.2. Tütün	9
2.2.6. Kalıtsal Hastalıklar.....	9
2.2.6.1. Herediter Hemokromatozis	9
2.2.6.2. Wilson Hastalığı.....	10
2.2.6.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği.....	11
2.2.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	12
2.2.8. Diabetes Mellitus	12
2.2.9. Siroz	13

2.3. Patofizyoloji/Mekanizma.....	13
2.3.1. JNK/c-jun yolağının HSK gelişimine katkısı.....	14
2.4. Hepatosellüler Karsinomanın Klinik Özellikleri	18
2.5. Hepatosellüler Kanser Tanısı.....	19
2.6. Hepatosellüler Kanser Tümör Markerları.....	21
2.6.1. Alfa Fetoprotein	21
2.6.2. Des-Gamma Karboksi Protrombin.....	22
2.6.3. Osteopontin	22
2.7. Hepatosellüler Karsinomda Evreleme	23
2.7.1. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Kriterleri(BCLC)	23
2.7.2 TNM Evreleme Sistemi	26
2.8. Hepatosellüler Kanserde Tedavi Yönetimi.....	27
2.8.1. Hepatosellüler Karsinomda Cerrahi Tedavi.....	27
2.8.1.1. Hepatik Rezeksiyon.....	28
2.8.1.2. Karaciğer Nakli	28
2.8.2. Sitotoksik Kemoterapi.....	29
2.8.3. Hedefe Yönelik Tedaviler	29
2.8.3.1. Sorafenib	29
2.8.3.2. Lenvatinib.....	31
2.8.3.3. Regorafenib	31
2.8.3.4. Kabozantinib	32
2.8.4. Hepatosellüler Kanserde Radyoterapi.....	32
2.8.5. Hepatosellüler Kanserde Loko-Rejyonel Tedavi Yöntemleri.....	33
2.8.5.1. Perkütan Ablasyon	33
2.8.5.2. Transarteriyel Kemoembolizasyon(TAKE)	33

2.8.5.3. Transarteriyel Radyoembolizasyon	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Çalışmanın Tasarımı	35
3.2. Preperatların Morfolojik Değerlendirmesi	35
3.3 İmmünohistokimyasal Boyama	36
3.3.1 Phospho-C-Jun	36
3.3.2 İmmünohistokimyasal Streptavidin- Biotin Boyama Yöntemi.....	36
3.4 İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi	38
3.5.Çalışma Prosedürü	39
3.6. Verilerin Analizi	40
4. BULGULAR	41
4.1. Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Bulgular	41
4.2. Hastaların Tedavi ve Sağkalım Bilgileri.....	45
4.3. Boyanma Durumu ve Sağkalım Eğrileri.....	46
4.4. Cox-Regresyon Analizleri	49
5. TARTIŞMA.....	52
6.SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR.....	59
8. ÖZET	73
9. ABSTRACT	75
ETİK KURUL	77
ÖZGEÇMİŞ.....	78

KISALTMALAR

HSK	: Hepatosellüler Karsinom
HBsAg	: Hepatit B surface Antigen
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HDV	: Hepatit D Virüs
HBeAg	: Hepatit B e Antijen
MAPK	: Mitojenle aktiveleşen protein kinaz
ERK	: Ekstrasellüler sinyalleri düzenleyen protein kinaz
JNK	: c-Jun N-terminal Kinaz
TNF	: Tumor Nekroz Faktör
IL-1	: Interlökin-1
TLRs	: Toll-like reseptör
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü beta
MAPK	: Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
ERK	: Extracellular Regulated Kinase
AP-1	: Aktivatör protein 1
USG	: Ultrasonografi
AFP	: Alfa Fetoprotein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
DGP	: Des-Gamma Karboksi Protrombin
BCLC	: Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri
CLIP	: İtalyan Karaciğer Kanseri Programı
TNM	: Tümör (T), Nod (N), and Metastaz (M)
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases

EASL	: European Association for the Study of th Liver
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
CTP	: Child-Turcotte-Pugh
TAKE	: Transarteryal Kemoembolizasyon
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
KIT	: C-kit Reseptörü
PI3K	: Phosphoinositide 3-Kinase
MET	: Mesenchymal epithelial transition factor
RILD	: Radyoterapiye bağlı karaciğer hastalığı
PBS	: Phosphate Buffer Saline

TABLÖLAR

Tablo 1. JNK'nın substratlar üzerine etkileri	15
Tablo 2. HSK gelişiminde JNK yolağının etkileri.....	17
Tablo 3. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Kriterleri.	24
Tablo 4. Hepatosellüler Karsinom için TNM evrelemesi.....	27
Tablo 5. İmmunohistokimyasal boyama sonrası, boyanma şiddetine göre mikroskopik görünümeler	39
Tablo 6. Hastaların Demografik Bilgi ve Özellikleri	42
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı	43
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların, HSK etyolojilerine göre dağılımı	43
Tablo 9. Sorafenib öncesi labaratuvar değerleri	44
Tablo 10. Tanı anında hastaların Child-Pugh sınıfına göre dağılımı.....	45
Tablo 11. Yan Etki Grafiği	46
Tablo 12. C-jun boyanma skoru ve genel sağ kalım Kaplein-Meier grafiği	47
Tablo 13. C-jun boyanma şiddeti ve genel sağ kalım Kaplan-Meier grafiği.....	48
Tablo 14. Diferansiyasyon ve sağ kalım grafiği	48
Tablo 15. Tek değişkenli ve çok değişkenli veriler ile OS ilişkisinin cox- regresyon analizi.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler Karsinom sık görülen, mortalitesi yüksek ve prevalansı giderek artan bir kanserdir. Güncel GLOBOCAN verilerine göre en sık teşhis edilen 6. Kanser iken mortalitesi en yüksek 3. Kanser konumundadır(1). Her yıl 841.000 yeni vaka tanı almaktadır. Genelde son dönemde tanı konan bir kanserdir(2).

Hepatosellüler Karsinomun gelişiminin 3 ana yolağın kontrolünde seyreden reaksiyonlarla geliştiği düşünülmektedir(3). Bu 3 yoldan özellikle ERK yolağını hedef alan sorafenibin, 2008’de etkinliğinin gösterilmesinden itibaren hedefe yönelik tedavilerin kullanım sıklığı artmıştır(4). Bu grup ilaçlar arasında sorafenib en sık kullanılanı olmakla birlikte lenvatinib, regorafenib ve kabozantinibin de etkinliği gösterilmiştir(5-7). Bu multi-kinaz inhibitörlerinin etkinlikleri ve sitotoksik kemoteraplere kıyasla daha az yan etkileri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

Son 10 yıl içinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin etkilerinin, yan etkilerinin, fayda gösterip göstermeyeceğini ön gören moleküllerin araştırıldığı birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu multi-kinaz inhibitörlerinin inhibe ettikleri tirozin kinazlar farklı olmakla beraber çalışmamızın konusu ve en sık kullanılan sorafenib vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF), trombosit-kökenli büyüme faktörü(PDGF), kök hücre büyüme faktörü(c-Kit), serin/treonin protein kinaz(BRAF) ve hücre proliferasyonunda öncü olan RAF1, BRAF, KIT gibi

moleküllerde dahil olmak üzere 40 civarında kinazı inhibe ederek HSK hücrelerinin proliferasyonunu ve anjiogenezini inhibe eder(8).

Bilinen yan etkileri arasında kilo kaybı, ishal, el-ayak cilt reaksiyonları, hipertansiyon, karın ağrısı bulunan sorafenib progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini uzatmaktadır(9, 10). Buna rağmen bazı hastalarda beklenen etkiyi göstermemektir ve hangi hastanın ne kadar fayda göreceğini gösteren etkili bir data veya biyomarker saptanamamıştır(11).

C-jun N-terminal Kinaz, mitojenle aktiveleşen protein kinaz (MAPK) olarak adlandırılan serin/treonin kinaz grubunun bir üyesi olup HSK gelişimine neden olan 3 ana yoldan biri olarak görülmektedir. Sorafenibin, ERK yolağını inhibe etmekte ancak C-jun N-terminal Kinaz(JNK) yolağını etkilememektedir(3). Sorafenibe direncin nedeninin bu olduğu düşünülmektedir. Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmada sorafenib ile tedavi edilen HSK hastalarında C-jun N-terminal Kinaz(JNK) yolağında bir ara ürün olan c-jun düzeyi ile genel sağkalım arasındaki(OS) ilişki incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatosellüler kanser (HSK) en sık görülen primer karaciğer kanseri olup genelde kronik hepatit veya siroz zemininde gelişir. Genelde son dönemde fark edilen ve son derece mortal seyreden bir kanserdir(2). Primer karaciğer malignitelerinin %75-85'ini HSK oluşturur(2, 12). Erkeklerde hepatosellüler kanser, en sık teşhis edilen beşinci kanserken kadınlarda, en sık görülen dokuzuncu kanserdir(13).

2.1. Hepatosellüler Kanser Epidemiyolojisi

Hepatosellüler karsinom (HSK), özellikle kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu veya siroz olan hastalarda, tipik olarak kronik karaciğer hastalığı durumunda gelişen karaciğer malign tümörüdür(14). Karaciğer ve intrahepatik safra yolları kanseri, 2018'de bildirilen yaklaşık 841.000 yeni vaka ile dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı kanserdir. Ve güncel GLOBOCAN verilerine göre de mortalitesi en yüksek 3. kanserdir(15).

Dünya çapında HSK insidansı, altta yatan risk faktörlerinin değişken yaygınlığı nedeniyle heterojendir(16). En fazla ölüm Moğolistan ve Mısır'da iken, en az ölüm Nepal ve Fas'ta görülmektedir(17).

HSK vakalarının büyük çoğunluğu, etiyolojisinden bağımsız olarak kronik karaciğer hastalığı durumunda ortaya çıkar. HSK için birincil risk faktörü sirozdur(2). Siroz hastalarının 1/3'ü ömürleri boyunca HSK geliştirmektedir(18).

2.2. Hepatosellüler Kanser Risk Faktörleri

HSK gelişimine yol açan çok fazla etken saptanmış olup hepsinin ortak özelliği karaciğer parankim hasarı ile giden siroz geliştirmesidir(14).

2.2.1. Cinsiyet

HSK, erkeklerde kadınlara göre 3:1 oranında daha sık bildirilmiştir(19). Bu durumun nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da, hepatit taşıyıcı durumlarındaki değişiklikler, çevresel toksinlere maruz kalma ve / veya östrojenin interlökin 6'yı inhibe ederek sağladığı koruyucu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir(20). Yapılan bir çalışmada 50 yaş ve altındaki kadın hastaların, HBsAg seroklirensinden sonra HSK riskinin sıfır olduğu ancak 50 yaşın üzerindeki kadın hastalar ve tüm erkek hastalarda hala HSK riski olduğu gösterilmiştir(21).

2.2.2. Hepatit B

Hepatit B virüsü (HBV), dünyada HSK ve ilişkili ölümün önde gelen nedenidir (% 33), bunu alkol (% 30), hepatit C virüsü (% 21) ve diğer nedenler (% 16) izlemektedir(2).

Afrika ve Doğu Asya'da, HSK hastalarının büyük bir bölümü HBV'den (% 60) kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, Batı dünyasında vakaların sadece % 20'si HBV enfeksiyonuna bağlanabilirken kronik HCV, altta yatan en yaygın karaciğer hastalığı etiyolojisidir(22). HBV ile enfekte bireylerde , HBeAg

seropozitifliği, yüksek viral yük ve genotip, HSK gelişimi için HBV'den bağımsız risk faktörleridir(22). Hepatit B ve hepatit C virüsünün bulaşmasının önlenmesi ve erken hastalık tedavisi birincil karaciğer kanserini önleyebilir(23). Aynı zamanda aktif HBV veya HCV enfeksiyonu olan hastalarda anti-viral tedavi riski tamamen yok etmese de HSK riskini azaltmaktadır(24). Hepatit B virüsü doğrudan sitotoksik değildir . Kronik hepatit B'li bireylerde hepatoselüler karsinom gelişimi, konakçı ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimi içeren çok aşamalı, çok faktörlü bir süreçtir(25).

Yüksek serum HBV DNA seviyesi ($>$ veya $= 10.000$ kopya / mL), HBeAg, serum alanin aminotransferaz seviyesi, karaciğer sirozundan bağımsız olarak hepatoselüler karsinom için güçlü bir risk faktörüdür(26). HSK gelişme mekanizması hala belirsizdir; ancak, yapılan çalışmalar sonucunda yüksek viral yükün HSK için küratif tedaviden sonra nüks oranını artırdığı görülmüştür(27).

Hepatit B virüsünün dünya çapında sekiz farklı genotipi (A'dan H'ye) saptanmıştır(28). Tayvan'daki baskın HBV suşlarının genotip B ve C olduğu, genotip C'nin siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) dahil daha şiddetli karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu, genotip B'nin ise sirotik olmayan genç hastalarda HSK gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir(29). Genotip C, genotip B'ye kıyasla daha yüksek bir hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitifliğine ve daha yüksek bir serum HBV DNA seviyesine sahip olma eğilimindedir ve kronik HBV enfeksiyonu hastalarının HbeAg serokonversiyonu genotip C hastalarında, genotip B hastalarına kıyasla daha uzun sürmektedir(30).

Genotip B, genotip C'ye kıyasla lamivudine ve interferon tedavisine daha iyi virolojik yanıt verirken her iki genotipin, lamivudine direnç gelişimi benzerdir(31).

2.2.3. Hepatit D

Hepatit D virüsü (HDV), eşsiz özellikleri nedeniyle genellikle viroidlerle karşılaştırılan küçük bir virüstür. Dairesel şekilli tek zincirli HDV RNA, küçük (sHDAg veya p24) ve büyük (lHDAg veya p27) olan iki hepatit D antijeni ve bunları saran hepatit B virüsü yüzey antijeninden (HbsAg) oluşur(32).

Dirençli HDV replikasyonu ve hepatik inflamasyon, siroz ve HSK oluşumu ile sonuçlanır(33). Hem HBV hem de HDV'nin aktif replikasyonu, erken siroz ve HSK'ya yol açan daha hızlı ilerleyen bir hastalık modeli ile ilişkili olabilir(34). HDV enfeksiyonu, hepatit B sirozlu hastalarda HSK riskini üç kat ve ölüm riskini iki kat artırır(35).

2.2.4. Hepatit C

Hepatit C, HSK vakaların % 21'inin etiyolojisinden sorumludur(16). Kronik hepatit C virüsü (HCV) ile enfeksiyon, HSK için önde gelen risk faktörlerindendir. Sirozlu ve tedavi edilmemiş HCV'li hastalarda yıllık HSK gelişme riski% 3'e kadar çıkmaktadır(36). HSK'nin hepatit C sirozunda enfekte olmayanlara göre 20 ila 200 kat daha yaygın olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(37). Bununla birlikte, oldukça etkili ve iyi tolere edilen direkt etkili

antiviral ajanların ortaya çıkmasıyla, HCV tedavi oranları ve HCV'den tedavi edilen hasta sayısı önemli ölçüde artmıştır(38).

Aktif HCV enfeksiyonu olan hastalarda anti-viral tedavi riski tamamen yok etmese de HSK riskini azaltmaktadır(39). Ancak tedavi görmüş olan hastada siroz gelişmişse ya da 65 yaşından sonra tedavi edilmişse HSK açısından yine de yüksek riskli kabul edilmelidir(40).

2.2.5. Çevresel Faktörler

2.2.5.1. Aflatoksin

Gıdalarda aflatoksin maruziyeti, HSK için önemli bir risk faktörüdür(41). Aflatoksinler , dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde mısır, yağlı tohumlar, baharatlar, yer fıstığı ve ağaç yemişleri gibi çeşitli gıda maddelerinde bulunan *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilir . Ek olarak, süt ürünleri üretimi için yetiştirilen hayvanların aflatoksinle kontamine yem tüketmesiyle, aflatoksinin metaboliti olan aflatoksin M1 süte geçer(42).

Dört ana aflatoksin B1, B2, G1 ve G2 olarak bilinir. Ana bileşikler B1 ve G1 iken, B2 ve G2 bunların dihidro türevleridir(43). Aflatoksin B 1(AFB1) doğal olarak oluşmuş bilinen en güçlü (bazı türlerde) kimyasal karaciğer kanserojendir. Doğal olarak oluşan aflatoksin karışımları Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından Grup 1 insan kanserojeni olarak sınıflandırılmıştır ve bazı kemirgenler, insan olmayan primatlar ve balıklar da dahil olmak üzere birçok hayvan türünde kanserojenlik göstermiştir(44). Karaciğerde P450 enzimleri, aflatoksini reaktif

formuna (aflatoksin-8,9-epoksit) metabolize eder. Bu formda proteinlere bağlanabilir ve akut toksisiteye (aflatoksikoz) veya zamanla HSK riskini artıran DNA hasarına neden olabilir(45).

Hepatosellüler kanserin, kronik aflatoksin maruziyetiyle geliştiği çok sık belgelenmiştir. Bununla birlikte HSK gelişiminin Hepatit B’li hastalarda daha sık olduğu görülmüştür. Kronik HBV enfeksiyonu ve aflatoksin maruziyetiyle HSK gelişiminin, yalnızca aflatoksine maruz kalan bireylerdeki riskten 30 kat daha fazla olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(45). Aflatoksinin, HSK gelişimi açısından hepatit C virüsü (HCV) ile sinerjik bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkinin gücü hepatit B virüsündeki gibi gösterilememiştir(46). Şu anda, dünya çapında > 55 milyar insan kontrolsüz aflatoksine maruz. Ancak, dünya çapındaki hepatosellüler kanser hastalarının kaçının bu aflatoksin maruziyetine bağlanabileceği bilinmemektedir(42).

2.2.5.1. Alkol

Alkol alımı, HSK dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarının kesin bir nedeni olarak kabul edilmiştir(47). Alkol, HSK'nın gelişimine hem doğrudan toksisiteyle hem de dolaylı mekanizmalar ile dahil olabilir. Dolaylı mekanizmalar arasında siroz gelişimi sonrası HSK’e dönüşüm de dahildir ki bu muhtemelen gelişmiş ülkelerde karaciğer karsinogenezinin en sık yoludur(48).

Alkol alımı ile HSK riski arasındaki doz-etki ilişkisi konusunda bir netlik yoktur(49). Alkol ve HSK arasındaki ilişkide erkekler ve kadınlar için farklılıklar

mevcuttur. Bugüne kadar, bazı epidemiyolojik çalışmalar kadınların çeşitli düzeylerde alkol alımı için siroz riskini değerlendirmiştir, ancak alkol alımı ile HSK arasındaki doz-etki ilişkisini erkeklerde ve kadınlarda ayrı ayrı araştırmak için henüz bilinen bir araştırma yapılmamıştır(50).

2.2.5.2. Tütün

Tütün karaciğere kanserojen olduğu düşünülen birkaç madde içerir. Bunlardan bazıları N-nitrosodimetilamin, 4-aminobifenil, arsenik ve vinil klorürdür.

Tütün öyküsü bulunan 58 kişi üzerinde yapılmış bir kohort çalışmasında eskiden kullanmış veya halen kullanmakta olan kişilerde HSK riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(51). Bu çalışmada tütün kullananlar HSK açısından normal kişilere göre obezite ile benzer şekilde 1.5 kat riskli bulunmuştur.

2.2.6. Kalıtsal Hastalıklar

2.2.6.1. Herediter Hemokromatozis

Herediter hemokromatozis, HFE genindeki mutasyon nedeniyle gelişen ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır(52). Tüm herediter hemokromatozisli hastaların %80-90'ında HFE geninin C282Y allelinde homozigot mutasyon vardır(53).

Homozigot mutasyonlu ve özellikle erkek hastalarda ileri yaşlarda demir birikimi gelişmektedir. Demir birikimi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir ki bunların başında siroz ve HSK gelişimi bulunmaktadır(54). Asemptomatik olan hastalarda, serum ferritin düzeyleri önerilen aralıklarda tutulduğu takdirde komplikasyonlar önlenabilmektedir(55). Bununla birlikte homozigot C282Y mutasyonlu olup serum ferritin seviyesi <1000 µg/l olan hastalarda çok nadir olarak siroz gelişmektedir(56).

2.2.6.2. Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı otozomal resesif geçen ve nadir görülen bir hastalıktır. Vücuttaki bakır metabolizmasının ana regülatörü olan, ATP7B proteinini kodlayan bakır-transport edici P-tipi ATPaz geninde mutasyon vardır(57). Bu mutasyon sonucunda karaciğerde çok fazla bakır birikir. Aynı zamanda dolaşıma karışarak beyin, böbrek ve diğer organlarda birikmektedir. Kliniği çok çeşitli olabilmektedir. Ancak patognomonik bulguları arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, siroz gelişimi, korneanın desçement membranında Kayser–Fleischer halkası gelişmesi, nöropsikiyatrik semptomlar ve hemoliz bulguları vardır(58).

Hastalık daha çok 5-35 yaşları arasında görülmesine rağmen her yaşta görülebilmektedir(59). Her türlü karaciğer hastalığı görülebilmektedir. Ancak karaciğerin iki primer malignitesi olan hepatosellüler kanser ve intrahepatik kolanjiyosellüler kanser bu hastalıkta gözlenen diğer kronik karaciğer hastalıklarına

göre daha nadir görülür(60). Karaciğer hasarının, inflamasyonun ilk evrelerinde bakır yükü artmış olsa da karaciğer karsinogenezindeki direkt rolü halen bilinmemektedir(57).

2.2.6.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Bu hastalığa sebep olan çeşitli mutasyonlar olsa da kötü seyirli ilerleyen tipi PiZZ fenotipi olup, SERPINA1 gen mutasyonu sonucu gerçekleşmektedir. Bu hastalarda akciğer ve karaciğer hastalıkları görülmektedir(61).

Hastalığın karaciğerdeki etkilerinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bozuk yapıdaki alfa-1 antitripsinin sentezlenmeye devam edilip birikmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(62). PiZZ genotipinde tek gen mutasyonu neden olarak görülse de hastalık kliniği çok değişken olabilmektedir. Çocuklarda kendini sarılıkla gösteren neonatal kolestaz seyrinde normale de dönebilir ya da siroza da ilerleyebilmektedir(63). Yetişkin hastalarda karaciğer hastalığı genelde siroz veya HSK gelişmeden saptanmamaktadır.

Hastalığın doğal seyrinde hastaların ne kadar oranda karaciğer hastalığı geliştireceği prevalansı halen belirsiz iken PiZZ fenotipine sahip alfa-1 antitripsin hastalığı olan bireylerin %20'sinin karaciğer kaynaklı nedenlerle öldüğü bilinmektedir(64).

2.2.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişmiş ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve HSK için major bir risk faktörüdür(65). Yapılan bir çalışmada bu riskin normal bir insana oranla 2,6 kat fazla olduğu gösterilmiştir(66).

Diabetes mellitus ve/veya obezite non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için major risk faktörleridir. Amerika'daki HSK hastalarının %10-20 si non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlanmakta ve bu hastaların %37'sinde diabetes mellitus ve/veya obezite bulunduğu bildirilmektedir(66). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında siroz gelişmeden de HSK gelişebilir(67).

2.2.8. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitusun HSK açısından riskli olduğu ve bu riskin normal bir insana göre 2-3 kat fazla olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(68). İnsülin direnci ve buna bağlı olarak hepatik inflamasyonu tetikleyen reaktif oksijen türevlerinin üretiminin hepatokarsinogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir(69). Aynı zamanda insülin benzeri büyüme faktörü üretimini arttırarak hepatosit proliferasyonuna yol açtığı düşünülmektedir(70).

Yapılan çalışmalarda diabetes mellitusun non-viral kaynaklı siroz hastalarında HSK riskini arttırdığı ama viral kaynaklı sirozlularda HSK riski zaten çok yüksek olduğundan riski etkilemeyebileceği gösterilmiştir(71).

2.2.9. Siroz

HSK gelişmesinde en önemli risk faktörü siroz varlığıdır. Sirozda HSK gelişme riski yıllık %1 ile %6 arasındadır(72). Dünya çapında HSK hastalarının %80-%90'ında önce siroz gelişmiştir(73).

Ancak, HSK hastalarda öncesinde mutlaka siroz gelişecek diye bir gereklilik yoktur. Hepatit B'de, HSK'lı hastaların yaklaşık % 40'ında siroz yoktur. Daha yakın zamanlarda, hepatit C'de siroz olmaksızın HSK gelişimi de belgelenmiştir. HSK riski viral enfeksiyona bağlı sirozlu hastalarda non-viral etkene bağlı sirozlu hastalara göre daha yüksektir(74).

2.3. Patofizyoloji/Mekanizma

Kanser gelişimi hücrelerin uzun sürede, multiple değişim geçirmesi nedeniyle gelişen bir mekanizmadır. Kanser hücrelerinin kendi kendine prolifer olma, hücrenin büyümesini sağlama, apoptoz ve büyüme inhibitörlerine direnç geliştirmesini sağlayan kendi sinyal yollarını oluşturmadaki asıl nedenin DNA mutasyonu olduğu düşünülmektedir(75). Bu mutasyonların gelişmesine neden olan sinyal yolları halen araştırılsa da sinyal yollarını başlatanın uzun dönemdeki etkisiyle hücre içi sinyal yollarını ve moleküler ortamı değiştiren kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir(76). Uzun süre inflamasyon maruziyeti hepatositlerde sitokin, kemokin, prostoglandin, pro-anjiojenik faktörlerin sentezini arttırarak anti-apoptotik yolların ve immün sistemden

korunma mekanizma yollarının aktivasyonuna yol açan DNA mutasyonuna neden olmaktadır(77).

Mitojenle aktifleşen protein kinazların(Mitogen-activated protein kinases, MAPK), kronik inflamasyon sonucu sentezi artan moleküller nedeniyle uzamış aktivasyonları sonucu HSK'ya progresyonun olabileceği düşünülmektedir(78). Bu protein kinazlar arasında ekstrasellüler sinyalle düzenlenen protein kinaz (ERK), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 bulunmaktadır(79).

İnflamasyon nedeniyle aşırı sentezi yapılan büyüme faktörleri, bir proto-onkojen olan ras protein sentezine neden olmaktadır. Bu protein MEK1 ve MEK2 serin-treonin kinazları uyararak HSK'de anormal aktivasyonunun sık görüldüğü kanıtlanmış olan ERK yolağını başlatarak hücre proliferasyonu, hücre diferansiyasyonuna neden olmaktadır(80). Yapılan çalışmalarda HSK hastalarında ERK yolağının anormal aktivasyonunun sık olduğu gösterilmiş olup serin-treonin kinazların uyarılması aşamasında ERK yolağını inhibe eden sorafenibin tedavide kullanılmasının sağkalımı arttırdığı kanıtlanmıştır(10, 81).

2.3.1. JNK/c-jun yolağının HSK gelişimine katkısı

C-jun N-terminal Kinaz, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) olarak adlandırılan serin/treonin kinaz grubunun bir üyesidir. Enzimatik aktivasyonunda TNF, IL-1, Toll-like receptors [TLRs] aktivasyonuna yol açan bakteriyel anmetile CpGDNA, platelet kaynaklı büyüme faktörü [PDGF], epidermal büyüme faktörü [EGF]), reaktif oksijen ürünleri (ROS), TGF- β , patolojik çevresel stres (iskemi,

hipoks,) gibi moleküllerin olduğu gösterilmiştir(82). Bu aktifleşme sonrası birçok molekülün aktivasyonu ve inhibisyonuyla hücrel değişim gerçekleştiği kanıtlanmıştır(83).

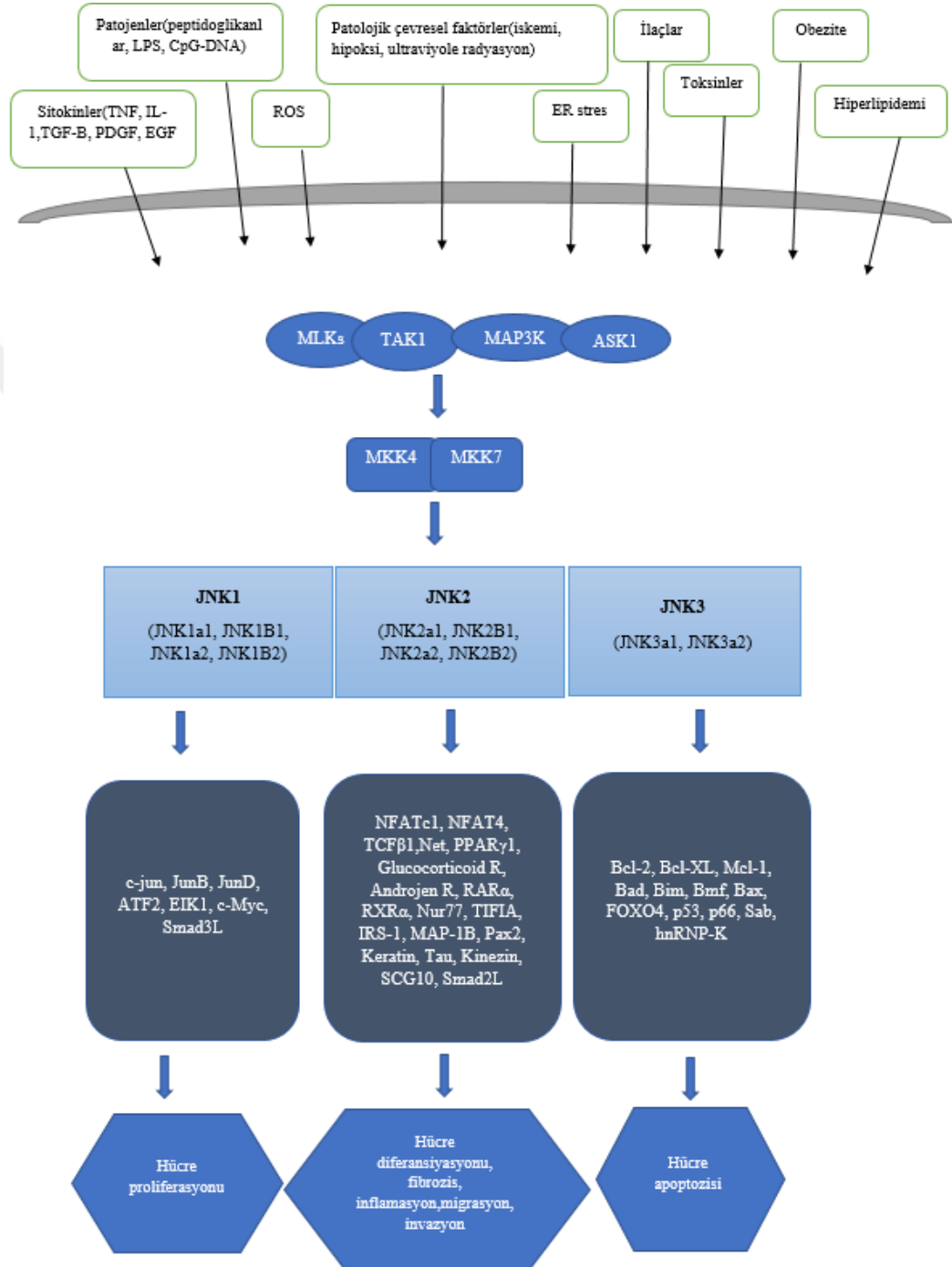
Tablo 1. JNK'nın substratlar üzerine etkileri(83)

Etkiler	Substratlar
Activasyon	C-Jun, JunB, JunD, ATF2, Elk1, c-Myc, p53, NFATc2, FOXO4, STAT3, STAT1, Pax2, TCFβ1, hnRNP-k, Itch, Bcl-2, Bad, Bim, Bax, MK1, Akt, Paxillin, DCX, MAP-2, Smad2L, Smad3L
Inhibisyon	Fosforilasyon bağımlı
	Net, HSF1, NFATc3, NFATc1α, PPARγ1, Glucocorticoid R, RARα, Androgen R, Nur77, TIFIA, IRS-1, Bcl-2, Mcl-1, Bcl-XL, Bad, SCG10, Tau, Kinesin
Inhibisyon	Fosforilasyon bağımsız
	c-Jun, ATF2, p53, c-Myc Modulation RXRα, JIP1, p66, 14-3-3 Unknown or poorly characterised JDP2, JIP3, Sab, MAP-1B, Keratin 8, amyloid β-precursor

İnsan tümörlerinin %30'unda mutasyon nedenli anormal aktivasyonu görülen Ras onkojeni için JNK yolağının aktive olması gerekmektedir(84). Ras onkojeni, hücrel değişime katkı sağlayan c-junu fosforile ederek yolağı devam ettirir(85). Bu nedenle JNK eksikliği veya bu yolağı başlatan MKK4, MKK7 protein kinazların da mutasyonu olan kişilerde c-jun fosforilasyonunu azaltmakta ve stres kaynaklı hücrel değişiklikler görülmemektedir(86).

Memelilerde üç çeşit JNK bulunmakla birlikte karaciğerde sadece JNK1 ve JNK2 bulunmaktadır. JNK3 beyin ve testis dokusunda bulunmaktadır(87). JNK sinyalinin uyarılmasıyla Activator protein 1 (AP-1) ailesinden c-fos, c-jun, ATF2 gibi transkripsiyon faktörleri veya AP-1 ailesinden olmayan STAT1, STAT3, p53 ve c-myc transkripsiyon faktörleri fosforile edilerek aktive olurlar(87). Bu transkripsiyon faktörleri apoptozis, onkojenezis, inflamasyon ve proliferasyonu yöneten bir takım genleri regüle ederler(88). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda c-jun ve c-myc transkripsiyon faktörlerinin HSK dokusunda aşırı düzeyde sentezlendiği gösterilmiş ve JNK yolağının baskılanmasıyla tümör hücrelerindeki proliferasyonun inhibe olduğu izlenmiştir(86, 89, 90). JNK yolağının aktivasyonu hücre döngüsünü hızlandıran siklin D1 ve c-myc gibi onkojenik moleküller artarken, proliferasyonu inhibe eden ve apoptozise götüren p53 ve p21'de azalma olur(91).

Tablo 2. HSK gelişiminde JNK yolğunın etkileri(83)



2.4. Hepatosellüler Karsinomanın Klinik Özellikleri

HSK, sessiz bir şekilde ortaya çıkar ve büyür, ileri evreye ulaşınca kadar genelde semptom vermez. Hastalık farklı spektrumda klinik verebilmektedir(2). Yapılan araştırmalarda HSK'nın Batı ülkelerinin %90'ında siroz sonucu oluştuğu gösterilmiştir(92). İleri evre karaciğer hastalığı olan hastalarda da semptomlar tümörün kendisinden çok altta yatan siroza bağlıdır.

Semptomatik, ileri evre lezyonları olan hastalarda orta veya hafif şiddette üst karın ağrısı, kilo kaybı, erken doyma ve üst abdomende ele gelen kitle görülebilmektedir(93).

Karaciğer dışı semptomları metastazlara veya paraneoplastik semptomlara bağlı olabilir. Metastaz, tanı anında hastaların %10-%15 inde bulunmakta ve hastalık şüphesi yaratan klinik bulguların bir kısmına neden olmaktadır(94). İleri evre HSK hematolojik veya lenfojenik olarak her yere metastaz yapabildiği halde en sık kemik, akciğer ve viseral peritona yapmaktadır(95).

Hipoglisemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, polistemi gibi paraneoplastik klinik semptomlar HSK'da nadir görülürken dirençli ishal daha sıktır(96). Leser-Trelat bulgusu, dermatomyozit, pemfigus foliaceus ve pityriasis rotunda gibi deri bulguları da görülebilmekte ancak hastalık için spesifik değildirler(97). Hipoglisemi, tümörün hızlı metabolizmasından kaynaklandığı düşünülmekte ve hastalığın ileri evrelerinde daha sık görülmektedir(96). Diyarenin nedeninin arttığı gösterilen Vazoaktif intestinal peptid, gastrin gibi intestinal sekresyonu arttıran hormonların üretiminde artış olduğu düşünülmektedir(98).

2.5. Hepatosellüler Kanser Tanısı

Siroz hastalarının önemli bir bölümünün ölümü HSK nedenlidir. Tanı anında hastalar genelde ileri evrede bulunmakta ve küratif tedavi şansını kaybetmektedir. İleri evre HSK'de 5 yıllık sağ kalım oranı %10 altında seyretmekte iken ideal tedavi aşaması kabul edilen karaciğer kitle boyutu ≤ 2 cm olarak saptanması halinde 5 yıllık sağ kalma oranı %100'dür(99). Bu nedenle erken evrede tanı koymak zor olduğu kadar gereklidir.

Daha iyi bir prognoz ve kür şansı olan tedavi için HSK gelişimi için riskli karaciğer hastalığı(kronik HBV, HCV, etiyolojiden bağımsız siroz) olan hastalar tarama programında takip edilmelidirler(100).

Tarama amacıyla tutarlılığı yüksek biyobelirteçler veya düşük radyasyon riski olan, uygun maliyetli görüntüleme testleri kullanmak HSK'yı erken evrede saptamanın en etkili yöntem olduğu kanıtlanmıştır(100). Günümüzde ultrasonografi(USG) ve AFP en fazla role sahiptir ve HSK açısından yüksek riskli hastalarda sıkça kullanılmaktadır(101). Ancak ultrasonografinin sirozlu hastalarda tümörü gösterme başarısı hastanın obez olması, kitlenin subfrenik boşluk gibi kör noktada bulunması, karaciğer parankiminin kaba eko paterni, nodülün 2 cm'den küçük olması gibi durumlarda azalmaktadır(102). Bu nedenle, hastalar değerlendirilirken bilgisayarlı tomografi(BT) veya manyetik rezonans görüntüleme(MRI) kullanılabilir(103).

Serolojik tümör biyobelirteçleri arasında AFP, des-gama-karboksi protrombin, osteopontin yer alır(104). Alfa-fetoprotein, taramada yetersiz

performansına rağmen, HSK için hala en yaygın olarak kullanılan serolojik biyobelirteçtir(103). Altta yatan karaciğer hastalığına sekonder de AFP yükselebileceğinden görüntüleme yöntemlerinin yanında tamalayıcı rolünde kullanılmaktadır(105).

Tarama aralığı tümör volümünün katlanma süresi, hedef popülasyondaki tümör insidansı, tarama testlerinin fiyatı gibi birkaç faktöre bağlı olarak değişmektedir(104). 6 aylık periyotlarla tarama önerisi tümörün beklenen büyüme hızına (HSK için ortalama katlanma süresi 117 gündür) göre planlanmıştır(106). Çalışmalar ile 6 aylık periyotta taramanın etkinliği kanıtlanmıştır(107).

Tanı genelde tarama programındaki hastanın ultrasonografisinde yeni bir kitle saptanması ve tanının non-invaziv kriterler ya da biyopsi ile doğrulanmasıyla konmaktadır. Bu hastalar genellikle erken evrede tanı alırken tarama dışındaki hastalar ilk tanı aldıklarında ileri evrede bulunmaktadırlar. Tanı non-invaziv(radyolojik) veya invaziv(biyopsi) olarak konabilir. Radyolojik tanı kontrastlı görüntülemeler(BT veya MRI) ile konur. Görüntülemelerde arteriyel fazda hipervaskülerite, venöz veya gecikmiş fazda sinyal kaybı gibi tipik HSK bulguları varsa biyopsi gerekmeden HSK tanısı konabilmektedir(108).

Non-invaziv tanı yöntemi hastanın HSK olabileceğini düşündürecek altta yatan bir hastalığı(özellikle siroz) varsa uygundur. Eğer hastanın bilinen bir risk faktörü yoksa ve kitlesi varsa tanı için biyopsi gerekmektedir. Risk faktörü var ve nodül boyu <1 cm ise 3 ay sonra kontrol görüntüleme önerilirken >1cm olan

nodüllerde radyolojik olarak BT ve MRI’da tipik görünüm bakılır eğer her ikisinde de yoksa biyopsi yapılması gerekmektedir(109).

Tanı koymak genelde erken evrede izlenen atipik görünümlü,(MRI yada BT) küçük lezyonlarda zordur. Biyopsinin bütün boyutlarda 70-90% sensitivitesi vardır. Biyopsi sensitivitesi, küçük lezyonların biyopside ıskalanması ve örnekleme sırasındaki komplikasyonları nedeniyle beklendiği kadar iyi bir altın standart değildir(110). Biyopsi sonrası kanama ya da tümör ekme gibi komplikasyonlar %3’ten az görülür(111). Bunun yanında erken evredeki morfolojik değişiklikler displastik hepatositlere kıyasla çok azdır ve tanı biyopsiye rağmen şüpheli olabilir(112). Bu şüpheli durumu kaldırmak için özel boyalar kullanılabilir. Glipikan-3, glutamin sentetaz, heat-shock protein 70 ve klatrin ağır zincir gibi boyalar bu şüpheli durumu kaldırmak kullanılabilir. Bu dört boyadan ikisinin pozitif boyanması HSK için oldukça spesifiktir(113).

2.6. Hepatosellüler Kanser Tümör Markerları

2.6.1. Alfa Fetoprotein

Hepatosellüler karsinom tanısı için en sık kullanılan markerdır. Gebelik esnasında fetal karaciğer ve yolk sactan salgılanıp doğum sonrası hızla düşen bir glikoproteindir(114). Serum seviyeleri HSK hastalarında yükselebilir. Klinik uygulamada AFP, 20 ng/ml’yi geçtiğinde HSK için ileri tetkikler uygulanır(92).

Sirotik hastalarda artan AFP altta yatan hepatit hastalığının alevlenmesiyle görülebildiği gibi HSK gelişmesiyle de görülebilir(115). Ancak erken evre HSK

hastalarının %20'sinden azında yüksek AFP seviyesi görülür.(116) AFP bu örneklerdeki gibi sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle primer taramada kullanılmaz.

AFP seviyesi genel olarak ileri evre HSK hastalarında daha yüksek görülse de HSK şiddetiyle korele değildir(117). Yükselmiş AFP seviyeleri aynı zamanda viral hepatitlerde, gebelikte, germ hücreli ve non-germ hücreli tümörlerde, en sık mide kanseri olmak üzere diğer malignitelerde olabilir(118).

2.6.2. Des-Gamma Karboksi Protrombin

Des-gamma karboksi protrombin primer karaciğer maligniteleri taramalarında kullanımı araştırılmaktadır. Malignite hücrelerinde posttranslasyonel karboksilasyondaki hata sonucu oluşur ve normal protrombinin aksine bunun koagülasyon etkisi yoktur(119).

Yapılan bir araştırmada DGP 40 mAU/mL eşiği kullanılarak hepatit B'ye sekonder HSK hastalarında AFP ile karşılaştırılmıştır. Sonucunda DGP %88.5 oranla %76.2 tutarlılık oranına sahip AFP'den etkili bulunmuştur(120).

2.6.3. Osteopontin

Serum osteopontin seviyeleri artan AFP düzeyleri, p53 mutasyonu, vasküler invazyon, diferansiye olmayan HSK ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(121). Ancak erken evre HSK hastalarında tanı hassasiyeti gösterilememiştir.

2.7. Hepatosellüler Karsinomda Evreleme

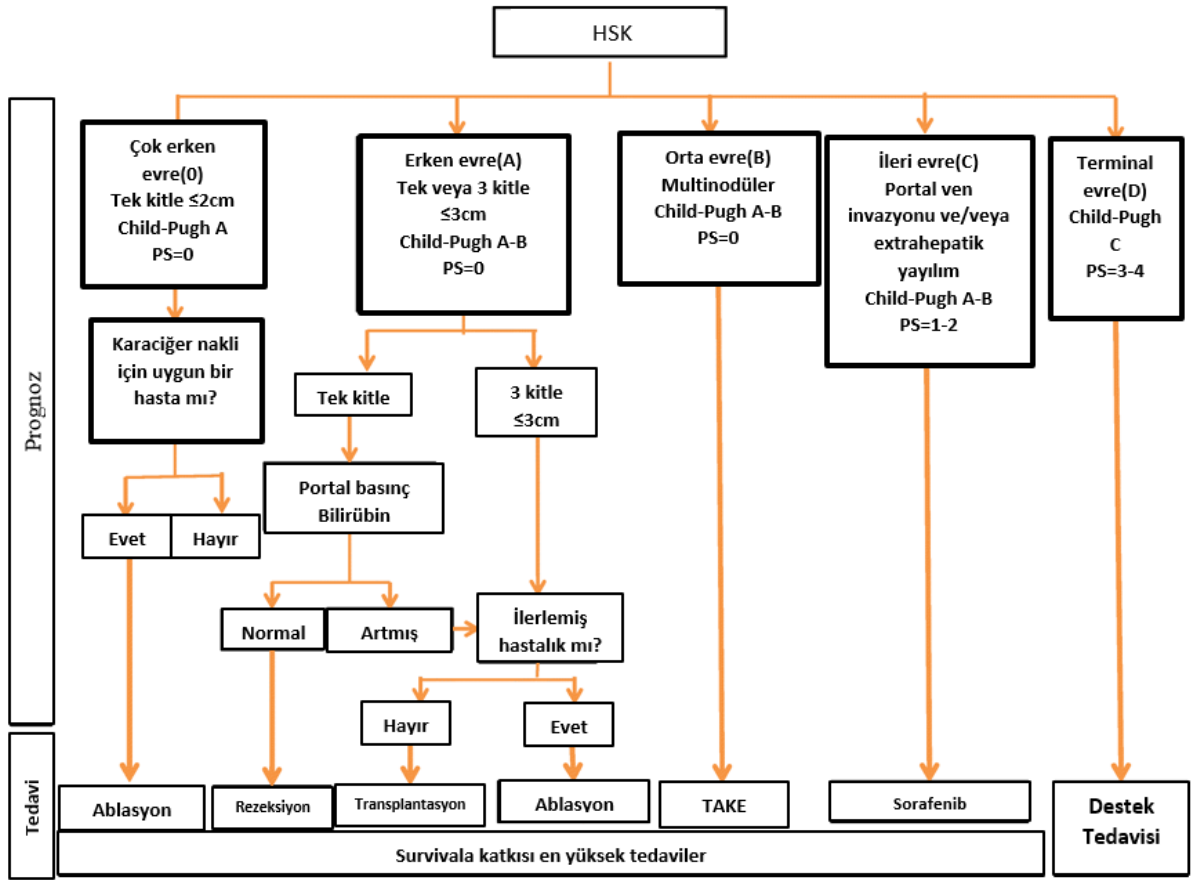
Hastalığın prognozunu belirlemek için çeşitli sistemler önerilse de, dünya çapında kabul edilmiş bir mekanizma bulunmamaktadır(122). Bu mekanizmaların hepsinde prognozu etkilediği düşünülen dört ortak değişken bulunmaktadır. Bunlar: altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti, tümörün büyüklüğü, tümörün çevre yapılara metastazı ve uzak metastazın varlığıdır(123). Klasifikasyonda en sık tümör, lenf nodu, metastaz (TNM), Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri Klasifikasyonu(BCLC) ve Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skorları kullanılmaktadır.

2.7.1. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Kriterleri(BCLC)

BCLC evreleme sistemi, tümör evresini belirleyerek buna uygun tedavi algoritmalarını ilişkilendiren ve bu yönüyle diğer sınıflandırmalardan ayrılan bir sınıflamadır(124). Bu evreleme American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD) ve European Association for the Study of th Liver(EASL) tarafından performans durumu gibi subjektif yorumlama kriterlerinin olması nedeniyle eleştirilse de standart evreleme olarak kabul edilmiştir(125, 126). BCLC sisteminde karaciğerin fonksiyon durumu, hastanın performans durumu ve tümör yükü değerlendirilerek hastaları beş evreye ayırır. Performans durumu HSK hastalarının günlük fonksiyonalitesinin sınıflandırıldığı Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kriterleriyle belirlenir(127). Karaciğerin fonksiyonel kapasitesi için Child-Turcotte-Pugh (CTP) skoru kullanılır.

Tablo 3. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Kriterleri

HSK:Hepatosellüler Karsinom, PS:Performans durumu, TAKE:Transarteriyel Kemoembolizasyon(128)



1. Çok Erken evre HSK (BCLC 0): Karaciğer fonksiyonel kapasitesinin korunduğu(Child-Pugh A), 2 cm'den küçük tek bir kitle olan ve asemptomatik(ECOG 0) hastalardır(129). Bu evrede hasta küratif tedavilerden(rezeksiyon, ablasyon, transplantasyon) fayda görebilir(130). Tedavilerin etkinliklerinin kıyaslandığı çalışmalar yapılmış olsa da birbirlerine üstünlüğü henüz saptanmamıştır(131). Hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %60-80 arasındadır.

2. Erken evre HSK (BCLC A): Bu evre hastalar rezeksiyon ve transplantasyondan en fazla fayda görürler. Bu iki tedavi karaciğer fonksiyonları korunmuş ve belirgin bir portal hipertansiyon yokken ilk basamak tedavi olarak kullanılabilirken belirgin bir portal hipertansiyon varlığında transplantasyon ön plana çıkmaktadır(132). 5 yıllık sağ kalım oranı BCLC 0'daki gibi %60-80'dir.

3. Orta Evre HSK (BCLC B): Hastalara transarteriyel kemo-embolizasyon yapılması düşünülmelidir. Bu işlemle tümörü besleyen artere intra-arteriyel kemoterapi(genelde doksorubisin veya sisplatin kullanılır) verilerek embolizasyon sağlanır(133). Her hastaya TAKE yapılması uygun değildir. Karaciğer fonksiyonları korunmamışsa veya tümör boyutu >10 cm ise kontraendikedir(134). İşleme en uygun kişiler tek kitlesi veya sınırlı alanda multifokal olan, karaciğer fonksiyonları korunmuş, vasküler ve uzak metastazı olmayan hastalardır(135).

4. İleri Evre HSK (BCLC C): Sorafenib, birçok kinazı inhibe ederek tümör hücresi proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe eder, tümör apoptozunu artırır(136). Batı ülkelerinde yapılan araştırmalarda sorafenibin ortalama yaşam süresini 7,9 aydan 10,7 aya çıkardığı gösterilmiştir(129). Batı ülkelerinde yapılan araştırmalarda daha progrese hastalar kullanılmasına rağmen ortalama yaşam süresini 4,2 aydan 6,5 aya çıkardığı gösterilmiştir(137). BCL evre C olan ve diğer evrelerde olup küratif veya

lokal rejyonel tedaviler verilemeyen hastalarda sorafenib artık standart tedavidir(138).

2.7.2 TNM Evreleme Sistemi

Yeni 2017 TNM sınıflandırmasında birincil tümörleri boyut ve mikrovasküler invazyona göre alt bölümlere ayırmanın prognostik potansiyeli, rezeksiyon uygulanan hastalarda doğrulanmıştır(139). Bu nedenle de karaciğer rezeksiyonu ya da transplantasyonu yapılan hastalarda TNM evreleme sistemi onaylanan tek sistemdir. Tümörün boyutu, vasküler invazyonu, lenf nodu ve uzak metastazına göre hastaları 7 gruba ayırmaktadır.

Tablo 4. Hepatosellüler Karsinom için TNM evrelemesi(140)

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3a	N0	M0
IIIb	T3b	N0	M0
IIIc	T4	N0	M0
IVa	Any T	N1	M0
IVb	Any T	Any N	M1

T1: Vasküler invazyonu olmayan tek tümör

T2: Vasküler invazyonu olan tek tümör veya boyutu 5 cm'i geçmeyen multiple tümör

T3a: multiple tümör > 5 cm

T3b: Portal veya hepatik venin büyük bir dalına invaze tümör

T4: Viseral periton perforasyonu veya invazyonla safra kesesi dışındaki komşu organlara yayılmış tümör

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Rejyonel lenf nodu metastazı var

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.8. Hepatosellüler Kanserde Tedavi Yönetimi

2.8.1. Hepatosellüler Karsinomda Cerrahi Tedavi

Erken evredeki 5 yıllık hayatta kalma oranı %70'i geçmesi nedeniyle bu evrelerde tercih edilen tedavi yöntemidir. İleri evrelerde tedavi hem tümörün boyutu, sayısı hem de normal karaciğer doku miktarı dikkate alınarak karar verilir(141).

2.8.1.1. Hepatik Rezeksiyon

Karaciğerde tek nodülü olan, makrovasküler invazyonu olmayan, karaciğer fonksiyonları korunmuş, portal hipertansiyonu olmayan hastalar için ideal tedavi yöntemidir ve perioperatif dönemde mortalite çok nadirdir(142). Normal karaciğer parankimini korumak ve olası mikro invazyonları önlemek için kısıtlı ama anatomik olarak yeterli alanın rezeksiyonu yapılır(143).

Kalan karaciğer dokusu primer tümörün metastazı için en riskli yer olması nedeniyle rezeksiyon sonrası HSK rekürrensi sıklığıdır(5 yılda %70'i bulur)(144). Rezeksiyon sonrası takiplerde rekürrens gelişmesi halinde termal ablasyon, karaciğer nakli ve cerrahi tekrarı uygulanabilir(145).

2.8.1.2. Karaciğer Nakli

Transplantasyon, parsiyel rezeksiyon için uygun olmayan, Milan kriterlerine göre uygun(hastanın 1 kitlesi olup kitlenin ≤ 5 cm olması veya en fazla 3 tane kitlesi olup hepsinin ≤ 3 cm olması gerekmektedir), erken evre HSK hastalarında uygulanır(146). Bu tedavide 5 yıl hayatta kalma oranı %70, 10 yıl hayatta kalma oranı >50 ve hastalık rekürrensi yaklaşık %10 oranında görülmektedir(147).

Bu tedavi için hastaların uygun donör beklemesi gerekmekte ve bu dönemde progresyonu önlemek için ne kadar lokorejyonel yöntemler kullanılsa da progresyon olabilmektedir. Aynı zamanda transplantasyon sonrası perioperatif

dönemde mortalite oranı rezeksiyona göre yüksek olması bu tedavinin dezavantajlarıdır(148).

2.8.2. Sitotoksik Kemoterapi

Sistemik kemoterapileri değerlendirmeye yönelik yapılan çalışmaların çoğu sorafenib öncesi dönemde yapılmıştır. Bu çalışmalarda doxorubisin, 5-florourasil, gemsitabin, irinotekan gibi monoterapilerin yanında doksorubisin+sisplatin, doksorubisin+sisplatin+kapasitabin, PIAF, gemsitabin+sisplatin, FOLFOX, XELOX gibi kombinasyon tedavileri incelenmiştir. Denenen tedavilerin hiçbirinde sağkalıma olan katkı sorafenibden üstün saptanmamıştır(149). Bunun yanında sitotoksik ajanların sorafenibe kıyasla yüksek yan etkileri olması nedeniyle sitotoksik ajanların HSK tedavisinde rolü küçüktür.

Yine de sitotoksik kemoterapiler bazı hastalara uygulanabilmektedir. Yüksek etkinlik isteniyorsa PIAF gibi agresif bir tedavi, performans durumu iyi olan sorafenib dirençli hasta ise GEMOX veya FOLFOX tedavileri, sorafenib dirençli yaşlı ve düşkün hastada 5-FU veya kapasitabin kullanılabilmektedir(150).

2.8.3. Hedefe Yönelik Tedaviler

2.8.3.1. Sorafenib

Bir multi-kinaz inhibitörü olan sorafenib, vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF), trombosit-kökenli büyüme faktörü(PDGF), kök hücre büyüme faktörü(c-Kit), serin/treonin protein kinaz(BRAF) ve hücre proliferasyonunda

öncü olan RAF1, BRAF, KIT gibi moleküllerde dahil olmak üzere 40 civarında kinazı inhibe ederek HSK hücrelerinin proliferasyonunu ve anjiogenezi inhibe eder(8). İlginç olarak bu geniş blokaj normal karaciğer dokusuna zarar vermemekte ve hayati tehlike yaratan bir yan etki yaratmamaktadır(10).

İleri evre HSK hastalarında yapılan Faz III çalışmasında sorafenib kullanılmış ve plaseboya göre ortalama sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır(10.7 ay sorafenib-7.9 ay Plasebo)(4). Benzer sonuçlar Asya-Pasifik bölgesinde yapılan çalışmalarda tekrar alınmıştır(6.5 ay sorafenib-4.2 ay Plasebo)(151). İlacın bildirilen yan etkileri arasında kilo kaybı, ishal, el-ayak cilt reaksiyonları, hipertansiyon, karın ağrısı bulunmaktadır(9). Bu monoterapinin etkinliği ile doksotinib, erlotinib ve TAKE tedavileri ile kombinasyonları ayrı çalışmalarda incelenmiş ancak kombinasyon tedavilerinde sağ kalım üzerinde bir artış görülmemiştir(152).

Sağ kalım süresini arttırdığı bilirse de hangi hastanın ne kadar fayda göreceğini gösteren etkili bir data veya biyomarker saptanamamıştır(11). Bazal pERK, JNK ve VEGFA düzeylerinin, HSK'de sorafenib yanıtını öngörmeye aday biyomarkerlar olabileceği bildirilmekle birlikte PI3K / Akt ve JAK-STAT yollarının aktivasyonu, epitel-mezenkimal geçiş yolağı ve hipoksi ile indüklenen yolların aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalarda sorafenib direncine katkı sağlamaktadır(153).

2.8.3.2. Lenvatinib

Lenvatinib, VEGFR, FGFR1 – FGFR4, RET, KIT ve PDGFR α 'yı hedefleyen oral tirozin kinaz inhibitörüdür(154). Yapılan bir faz II çalışmasında lenvatinibin ortalama sağ kalımı 18.7 ay, progresyonsuz sağ kalımı 12.8 ay olarak saptanmıştır(5). Lenvatinib ile sorafenibin inoperable ileri evre HSK hastalarında kıyaslandığı faz III çalışması progresyonsuz sağkalımda,(7.4 ay vs 3.7 ay) progresyon için geçen sürede,(8.9 ay vs 3.7 ay) lenvatinibin üstün olduğu; sağkalım süresinde(13.6 ay vs 12.3 ay) birbirlerine denk olduğunu göstermiştir(155). Yan etki profilinin sorafenible benzer olduğu görülmüş olup inoperable ileri evre HSK hastalarında onay verilmiştir(156).

Etkinliği gösterilmiş bile olsa halen cevabı araştırılan sorular mevcuttur. Hekimlerin hangi ilacı tercih etmesi gerektiğini, hastanın hangi ilaçtan fayda göreceğini gösteren bir data veya biyomarker bulunmamaktadır. Ayrıca çalışmalarda ana portal vene, safra yoluna ve karaciğerin %50'sinden fazlası tümör olan hastalar çalışmalara dahil edilmemiş olup bu hastalarda tedaviye tolerans durumu bilinmemektedir.

2.8.3.3. Regorafenib

Regorafenib, VEGFR 1, 2 ve 3, PDGFR, FGFR, RAF, RET ve c-kit'i inhibe eden multi-tirozin kinaz inhibitörüdür. İlaç inoperable, ileri evre HSK ve sorafenib sonrası progresyon gösteren hastalarda çalışılmış ve sonucunda progresyona kadar geçen ortalama süreyi 1.5 ay uzattığı, ortalama sağkalım

süresini 2.8 ay uzattığı bulunmuştur(6). En sık görülen yan etkileri halsizlik, el-ayak sendromu, diyare, azalmış tiroid fonksiyonu ve hipertansiyondur(157).

2.8.3.4. Kabozantinib

Kabozantinib, AXL, MET ve VEGFR2 proteinlerini inhibe ederek etki eden bir protein kinaz inhibitörüdür. Hasta ileri evre HSK olup daha önce sorafenib tedavisi alan ve progresyon gösteren hastalarda çalışılmış olup progresyonsuz sağ kalım süresi 5.2 ay(plasebo 1.9 ay) ve toplam sağkalım süresi 10.2 ay(plasebo 8 ay) saptanmıştır(7). Yan etkileri arasında el-ayak sendromu, hipertansiyon, karaciğer enzimlerinde artış ve yorgunluk vardır.

2.8.4. Hepatosellüler Kanserde Radyoterapi

Radyoterapi sonrası tümörle beraber karaciğer toksisitesi gelişmesi riski nedeniyle radyoterapi, ileri evre HSK hastalarının tedavisinde günümüze kadar kısıtlı rolü olmuştur(158). Radyoterapiye bağlı karaciğer hastalığı(RILD) genelde tedaviden 2 hafta-3 ay sonrasında anikterik hepatomegali, asit ve karaciğer enzimlerinde artış bulgularıyla görülebilmektedir(159).

Günümüzde lokalize Radyoterapi teknolojisinde artış mevcut olup daha yüksek dozlarda radyoterapi uygulanabilir olsa da tedavi protokollerindeki yeri halen sınırlıdır(160).

2.8.5. Hepatosellüler Kanserde Loko-Rejyonel Tedavi Yöntemleri

2.8.5.1. Perkütan Ablasyon

Perkütan ve intraarteryel tedaviler genellikle girişimsel radyologlar tarafından gerçekleştirilir ve cerrahi için aday olmayan erken ve orta evre HSK (BCLC 0-B) hastalarının tedavisinin temelini oluştururlar(161). Tümör boyutu (≤ 3 cm), sayısı (≤ 3 tümör) ve konumu (ultrason kılavuzluğuyla erişilebilir olmalı) perkütan ablasyonun uygulanabilirliğini sınırlar(162). Bu işlem, deriden kitleye bir iğne aracılığıyla tümör hücrelerini öldüren bir ajan(genelde etanol) enjekte edilmesi ile veya enerjiyi(radyofrekans, mikrodalga veya lazer) ısıya çeviren bir prob yardımıyla yapılabilir(163). Etanol enjeksiyonuna kıyasla radyofrekans ile ablasyon çalışmalarda daha iyi sonuç vermesi nedeniyle şuan radyofrekans ile termal ablasyon standar kabul edilen tedavidir(164).

2.8.5.2. Transarteryel Kemoembolizasyon(TAKE)

En sık kullanılan transarteryal yöntem olup bir veya daha fazla hepatik arter dalına tekrarlı olarak kemoterapötik ve embolize ederek kan akışını bozan ilaç(doksorubisin, mitomisin C, sisplatin veya kombinasyonlar) verilerek uygulanır(165). Bu ilaçlara tekrarlı mağruziyet sonrası tümör, iskemik nekroza uğrar. 6-8 haftada bir MRI veya kontrastlı BT ile takip edilen hastalarda yeni kitle saptanması halinde ve hastanın isteğine bağlı olarak kullanılabilir(166).

Aynı zamanda geniş, multiple kitlesi olan(BCLC B) hastalarda ve küçük kitlesi olan ancak rezeksiyon veya ablasyon için uygun olmayan(BCLC A cerrahi

veya ablasyona uygun değil), karaciğer fonksiyonları korunmuş, vasküler veya uzak metastazları olmayan hastalarda yüksek kanıtlarla kabul gören tedavi yöntemidir(110). Take işlemi sonrası ortalama hayatta kalma süresi erken evre(BCLC 0-A) HSK için 16-45 ay, orta evre(BCLC B) HSK için 15,6-26,3 ay ve ileri evre(BCLC C) HSK için 6,8-13,6 ay olduğu çalışmalar sonucunda görölmüşür(167). TAKE ile birlikte sistemik tedavilerin(biravinib veya sorafenib) ve diğer loko-rejyonel tedavilerin beraber denendiği çalışmalarda klinik olarak fayda görölmemiş olup önerilmemektedir(168). İleri evre(BCLC C) HSK hastalarında TAKE tek başına ve sorafenible beraber denenmiş ancak klinik fayda görölmemiştir(109).

2.8.5.3. Transarteryel Radyoembolizasyon

Kemoembolizasyona benzer şekilde embolizasyona ve internal radyasyona neden olan daha küçük partiküller kullanılarak uygulanır. Hayatta kalma faydası henüz gösterilememiş olan bu tedavi geniş tümör yükü, vasküler invazyonu olan ve bu neden TAKE işlemine uygun olmayan hastalarda tercih edilir(169).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 07.09.2020 tarihli ve 541 numaralı etik kurul onay belgesi alınmıştır.

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Tek merkezli, multidisipliner, retrospektif kohort, girişimsel olmayan çalışma olarak tasarlanan bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış, tedavisi ve takibi yapılan Hepatosellüler kanser tanısı almış hastaların; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan cerrahi rezeksiyon veya insizyonel biyopsi yoluyla alınan tanı spesimenlerinin Anti-Phospho-c-Jun (Ser63) II antikorunun immünohistokimyasal (İHK) yolla değerlendirilmesi ve alınan sonuçların hastaların diğer patolojik verileri ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki hasta dosyalarında bulunan klinik verileri ile karşılaştırılması planlanmıştır.

3.2. Preperatların Morfolojik Değerlendirmesi

Histopatolojik değerlendirme; %10'luk formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş, Hematoksilen-Eozin

(H&E) ile boyanmış arşiv preperatlarından yapılmıştır. Kesitler ışık mikroskopunda (Olympus Bx50), x12,5, x40, x100, x200, x400 (objektif lens x 10x oküler lens) büyütmelemlerde incelenmiştir. Hemotoksilen eozin kesitler yeniden gözden geçirilerek histolojik olarak hepatoselüler karsinom tanısı teyit edilmiş, parafin bloklardan yeterli doku varlığı kontrol edilmiştir.

3.3 İmmünhistokimyasal Boyama

Seçilen bloklardan Phospho-C-Jun ekspresyonunu göstermek için immünhistokimyasal aşağıda yazılı prosedürler uygulanmıştır.

3.3.1 Phospho-C-Jun

Phospho-C-Jun antikorunun ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır. Phospho-C-Jun ekspresyonu için Anti-Phospho-c-Jun (Ser63) II (Tavşan monoklonal, 1:100 dilüsyon, Cell Signaling Technology, MA, US) antikor kullanılmıştır. Antikor pozitif kontrolü olarak meme karsinom dokusu kullanılmıştır.

3.3.2 İmmünhistokimyasal Streptavidin- Biotin Boyama Yöntemi

Parafin bloklardan hazırlanan 4 mikrometre kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. Kesitler deparafinizasyondan sonra Ventana-XT kapalı

boyama cihazında boyanmıştır. Biotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor olarak, ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklinde, streptavidin-biotin kompleksi ve kromojen olarak DAB kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal Streptavidin-Biotin Boyama Yöntemi:

1. Pozitif şarjlı lamlar 80 santigrat derecelik etüvde yarım saat bekletilmiştir.
2. 20 dakika ksilende bekletilip berraklaştırılmıştır.
3. %100'lük alkolden geçirilerek dokuların hidrasyonu sağlanmıştır.
4. Alkollerden arındırmak (dehidratasyon) için distile su ile çalkalanmıştır.
5. Lamlar mikrodalgaya dayanıklı özel şalelerde pH 6,0 sitrat buffer solüsyonu içerisine sıralanarak mikrodalga fırında, yüksek derecede (85°C 10 dk. ve 70°C 10 dk.) inkübe edilmiştir. Daha sonra oda ısısında 30 dk. soğumaya bırakılmıştır.
6. Kesitler 3 kez distile sudan geçirilmiştir.
7. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 5 dakika bekletilmiştir.
8. Distile suda 2dk.'lık sürelerle iki kere yıkanmışlardır.
9. pH 7,2-7,4 PBS (0,01 M Phosphate Buffer Saline) içinde 2dk. bekletilmiştir.

10. Lam üzerinde doku harici alanlar kurulandıktan sonra primer antikor damlatılarak kapalı bir kap içerisinde nemini kaybetmeyecek şekilde bir gece bekletilmiştir.

11. PBS’de 2’şer dk. 3 kez yıkanmışlardır.

12. Biotinlenmiş sekonder antikor damlatılmış 10 dakika beklenmiştir.

13. PBS’de 2’şer dk. 3 kez yıkanmışlardır.

14. Streptavidin damlatılmış 10 dakika beklenmiştir.

15. PBS’de 2’şer dk. 3 kez yıkanmışlardır.

16. 1mL’e suya üç farklı solüsyondan oluşan DAB kromojenleri sıraya uygun olarak karıştırılmıştır. DAB kesitlerin üzerinde dokuyu kaplayacak şekilde damlatılmıştır. Yaklaşık 5 dk bekletilmiştir. Kesitlerin çok koyulaşmasını önlemek için rengi göz ile kontrol altında tutulmuştur.

17. Distile su ile yıkanmıştır.

18. Harris Hematoksilen’de 1 dk. Bekletilmiştir.

19. Şebeke suyunda yıkanmıştır.

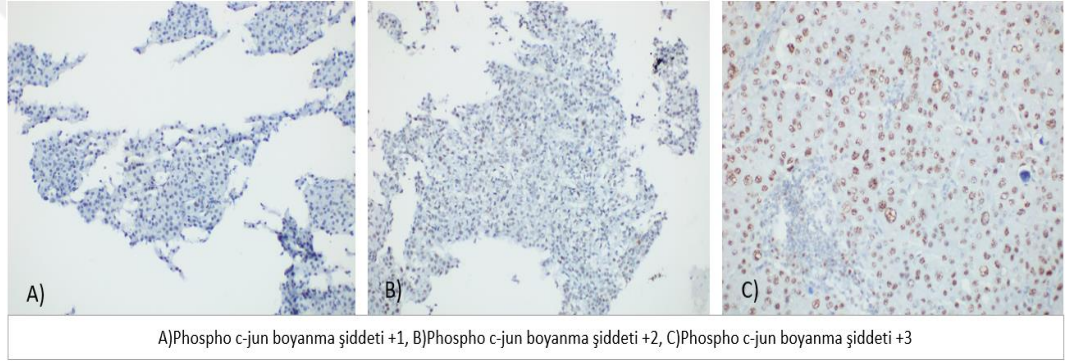
20. Alkole daldırılıp çıkarılarak entellan ile kapatılmıştır.

3.4 İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi

Ekspresyonu nükleer olan phospho-c-jun boyanması ekspresyon kuvveti ve yaygınlığı ölçülünerek (H-Score) incelenmiştir. Tümör hücrelerindeki nükleer

ekspresyon negatif/ +1/ +2/ +3 şeklinde şiddete göre derecelendirilmiş ve boyanmanın her bir skora karşılık gelen yüzdelik alanı ile çarpılarak yaygınlığı hesaplanmıştır. Bu yaygınlıkların toplamı 300 üzerinden bir ölçüte karşılık gelmiştir.

Tablo 5. İmmunohistokimyasal boyama sonrası, boyanma şiddetine göre mikroskopik görünüm



3.5.Çalışma Prosedürü

Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, gerekli laboratuvar sonuçları (yaş, cinsiyet, ECOG, etyoloji, CPS, tanı ve tedavi tarihleri, ek hastalıklar, verilen tedaviler, ilaçlara bağlı yan etkiler, muayene bulguları, vb...) mevcut dosya bilgilerinden kaydedildi.

3.6. Verilerin Analizi

Elde edilen tüm veriler SPSS 22.0 istatistik programına girildi ve analiz edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri için tanımlayıcı analizler yapıldı.

Verilerin dağılımına göre devamlı değişkenler, ortalama $\pm$ standart deviasyon ya da median (interquartil aralık) olarak bildirildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzdelerle bildirildi. Normaliteyi değerlendirmek için Shapiro-Wilk W testi kullanıldı. Numerik değişkenler için One Way ANOVA kullanıldı. Güven aralığı (Confidence Interval) %95 olacak şekilde, p değeri $\leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

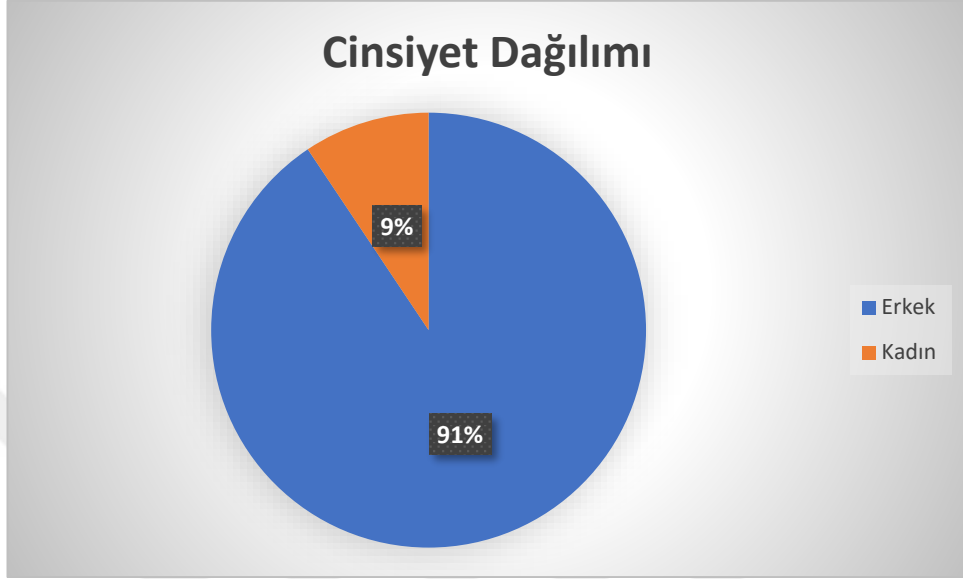
4.1. Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında tanı almış ve aynı merkezde takip edilmiş, kanseri metastatik ve/veya unrezektable olması nedeniyle 1.basamak tedavide sorafenib almış 32 (%9)'ü kadın , 29 (%91)'u erkek 32 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $65,8 \pm sd 9$ (minimum hasta yaşı 44, maksimum hasta yaşı 86) idi ve hastaların tamamı siroz sonrası HSK geliştirmiştir. Sirozun altta yatan nedeni incelendiğinde 14(%43.7) hastanın HBV, 2(%6.2) hastanın HCV, 1(%3.1) hastanın NASH ve 15(%46.8) hastanın bilinmeyen nedenlerle gelişmiştir. Tedavi başında hastaların 12(%37.5)'si ECOG 0, 19(%59.4)'u ECOG 1 ve biri(%3.1) ECOG 2 idi. Tedavi öncesinde hastalar Child-Pugh ile sınıflandırıldığında 22 (%68.8) hastanın Child A , 10(%31.2) hastanın Child B olduğu görüldü. Tedavi alan Child C grubu hastamız yoktu. HSK diferansiyasyon durumlarına göre hastaların 19(59,3)'u iyi diferansiye , 7(21,8)'si orta diferansiye, 6(18,7)'si kötü diferansiye idi. Karaciğerdeki lezyon sayısına göre incelendiğinde %65.6 (21)'sının 1-3 adet karaciğer lezyonu, %34.4 (11)'ünün ≥ 4 adet karaciğer lezyonu vardı. Hastaların tanı anındaki labaratuvar değerleri Tablo 6'de gösterilmiştir.

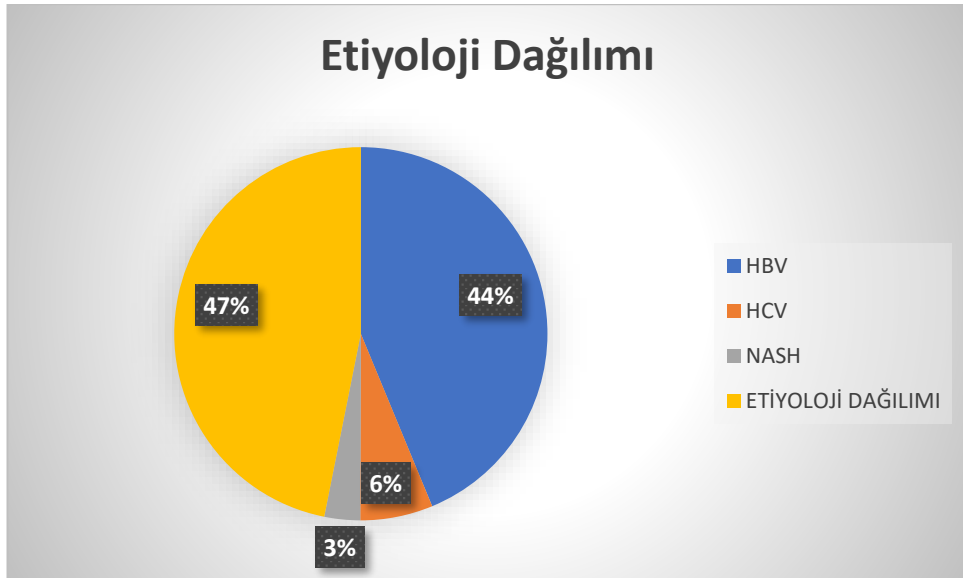
Tablo 6. Hastaların Demografik Bilgi ve Özellikleri

	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	3 (9,3)
	Erkek	29 (90,6)
Yaş	65 ($\pm$ 9)	
Etiyolojik neden	HBV	14(43,7)
	HCV	2(6,2)
	NASH	1(3,1)
	Bilinmiyor	15(46,8)
Child-Pugh Evresi	A	22(68,7)
	B	10(31,2)
	C	0 (0)
Tedavi	Sorafenib	32 (100)
	Lokal Tedavi	23 (71,8)
Yaşam Durumu	Yaşıyor	4 (12,5)
	Eksitus	28 (87,5)
Diferansiyasyon	İyi Diferansiye	19(59,3)
	Orta Diferansiye	7(21,8)
	Kötü Diferansiye	6(18,7)

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı



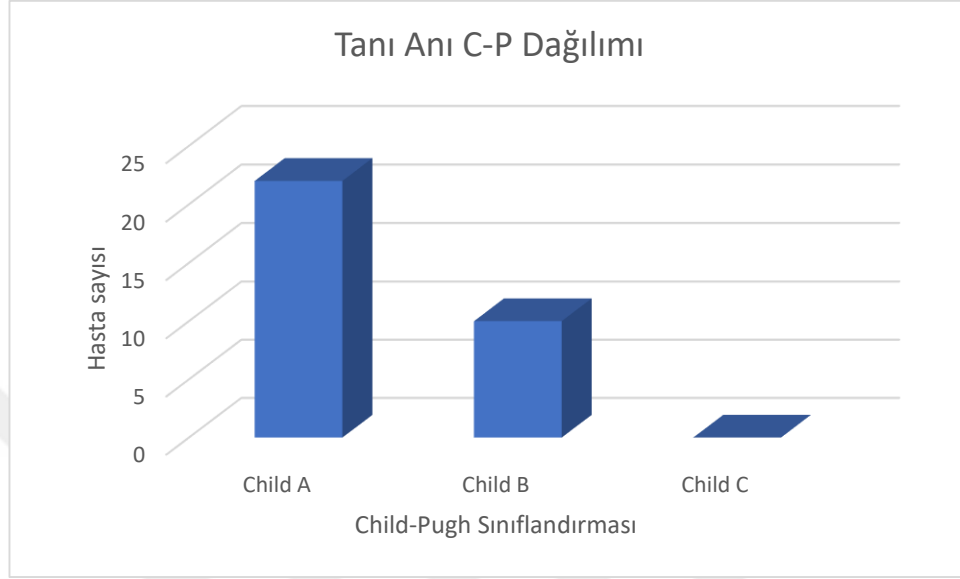
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların, HSK etyolojilerine göre dağılımı



Tablo 9. Sorafenib öncesi labaratuvar değerleri

INR(Median)	1.05 (Min 0.9-Max 4.6 IQR 0.99-1.2)
Total Bilirubin (Median)	0.9 (Min 0.39-Max 5.1 IQR 0.7-1.34)
Platelet(Median)	228 000 (Min 131.000-max 665.000 IQR 187.000-299.250)
AFP(31 hasta) (Median)	67 (Min 2-max 120673 IQR 5.5-1462)
CRP(26 hasta)(Mean)	49.6 (Std: ± 7.9 %95CI 33.2-65.9)
Kreatinin(Mean)	0.82 (Std: ± 0.05 (%95CI 0.71-0.93)
Hemoglobin(Mean)	12.4 (Std: ± 0.38 %95CI 11.6-13.2)
Lökosit(Mean)	7500 (Std: ± 450 %95CI 6600-8400)
Albümin(Mean)	3.4 (Std: ± 0.1 %95CI 3.1-3.7)

Tablo 10. Tanı anında hastaların Child-Pugh sınıfına göre dağılımı

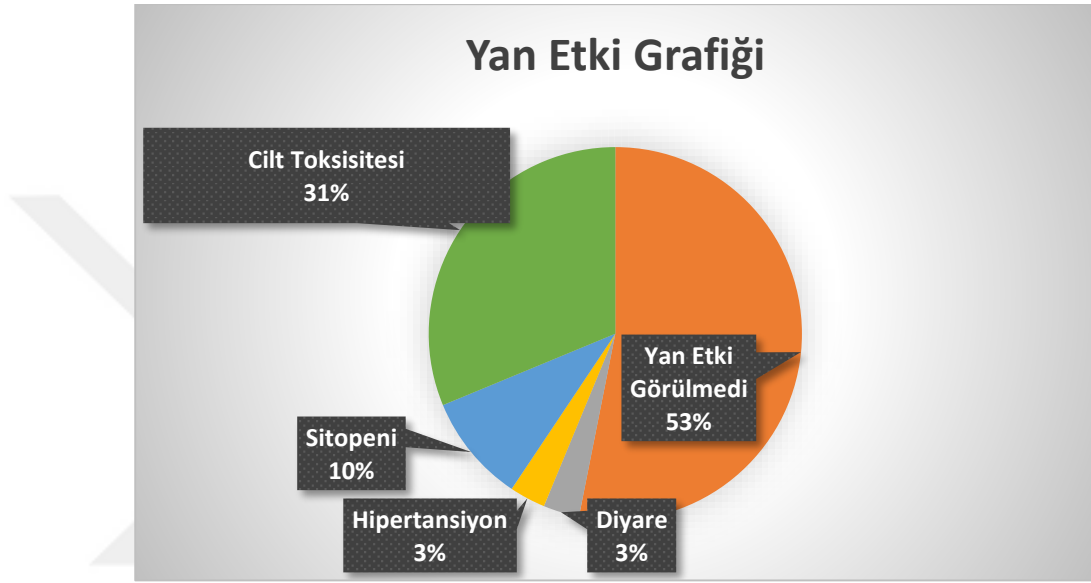


4.2. Hastaların Tedavi ve Sağkalım Bilgileri

Sorafenib tedavisi, hastalardan 2'sine 400mg olarak başlanıp 800 mg'a çıkılmışken, 30 hastada 800 mg olarak başlandı. Hastaların 23'üne sorafenib yanında lokal tedavi de uygulandı. Yan etki nedeniyle yalnızca 1(%3.1) hastada ilaç dozu 800 mg'dan 600 mg'a azaltıldı. Sorafenib başlandıktan sonra 5 hastada(%15.5) yan etki görüldü. 1(%3.1) hastada yeni gelişen hipertansiyon , 1(%3.1) hastada ishal, 3(9.3) hastada sitopeni, 10(%31.2) hastada cilt toksisitesi gelişti. Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 4(%12.5)'ünün yaşadığı ,28(%87.5)'inin eksitus olduğu görüldü. Hastaların genel sağ kalım(overall survival) median süresi 13 ay (min-max 1-69 ay, IQR 4.25-32) iken progresyonsuz sağ kalım (Progression-Free Survival) median süresi 7.5 ay (min-

max 1-42ay, IQR 3.75-26.75) olup hastaların 31 (%97)'i 1.basamak sorafenib altında progrese olmuştur. Bir hastada progresyon izlenmemiştir.

Tablo 11. Yan Etki Grafiği

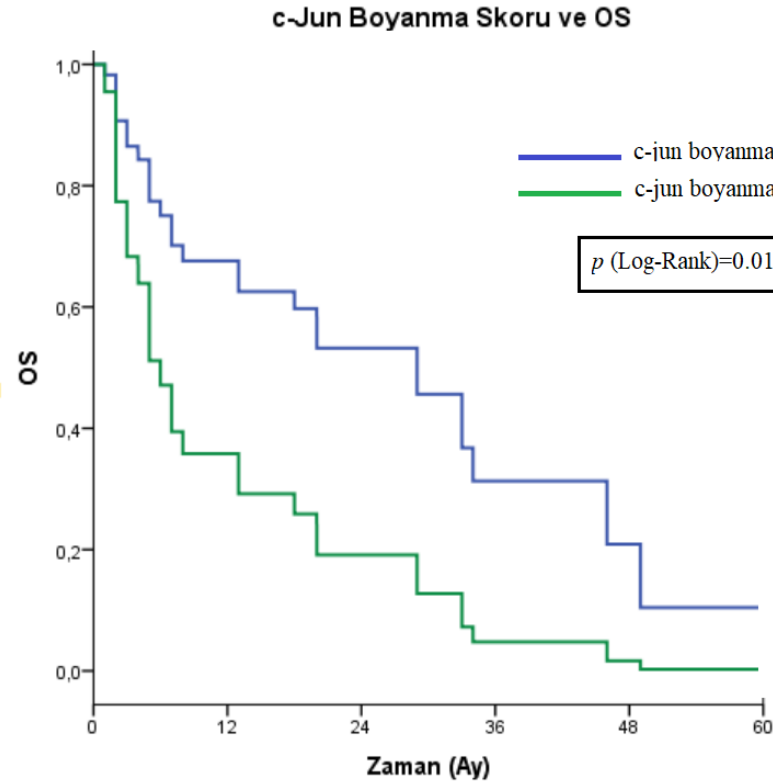


4.3. Boyanma Durumu ve Sağkalım Eğrileri

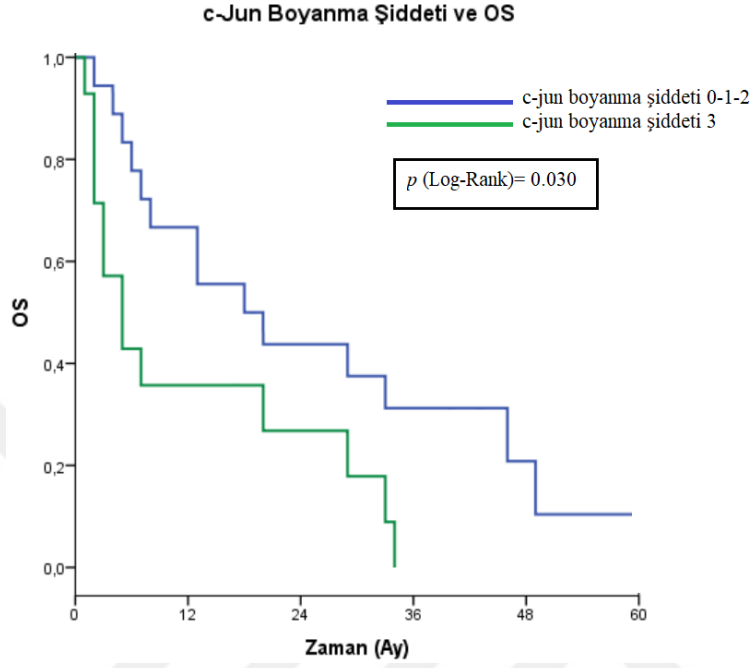
Boya skor median değeri 87,5 olması nedeniyle bu değerin altında boyanan hastalar phospho c-jun düzeyi düşük, ≥ 87.5 olan hastalar phospho c-jun düzeyi yüksek kabul edildi. Hastaların 16(%50)'si düşük, 16(%50)'si yüksek düzeyde boyandı. C-jun < 87.5 olanlarda medyan genel sağ kalım süresi 18 ay(min-max 2,5-68,9 ay, IQR 0-35,9) iken C-jun ≥ 87.5 olanlarda medyan genel sağ kalım süresi 5 ay(min-max 1-33,4 ay, IQR 1,13-4,3) saptandı. Buna göre sağkalım süreleri Kaplan-Meier analiziyle incelendiğinde düşük phospho c-jun düzeyinin sağ kalım süresinde olumlu yönde ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p = 0.013$). C-jun boyanma şiddeti 0/+1/+2 olanlarda medyan

genel sağ kalım süresi 17,6 ay(min-max 2,5-68,9 ay, IQR 0-35,9) iken c-jun +3 olanlarda medyan genel sağ kalım süresi 3,25 ay(min-max 1-33,4 ay, IQR 0-6,74) olarak bulundu. Boya skorunun düşük olması daha iyi sağ kalımla ilişkilendirildi.(Tablo 12) Boyanma şiddeti 3 ve <3 olarak genel sağ kalımları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p = 0.030$). Diferansiyasyon ile sağ kalım süreleri Kaplan-Meier grafiği ile incelendiğinde diferansiyasyona göre sağkalım süresinde istatistiksel olarak farklılık saptandı($p = 0.012$).

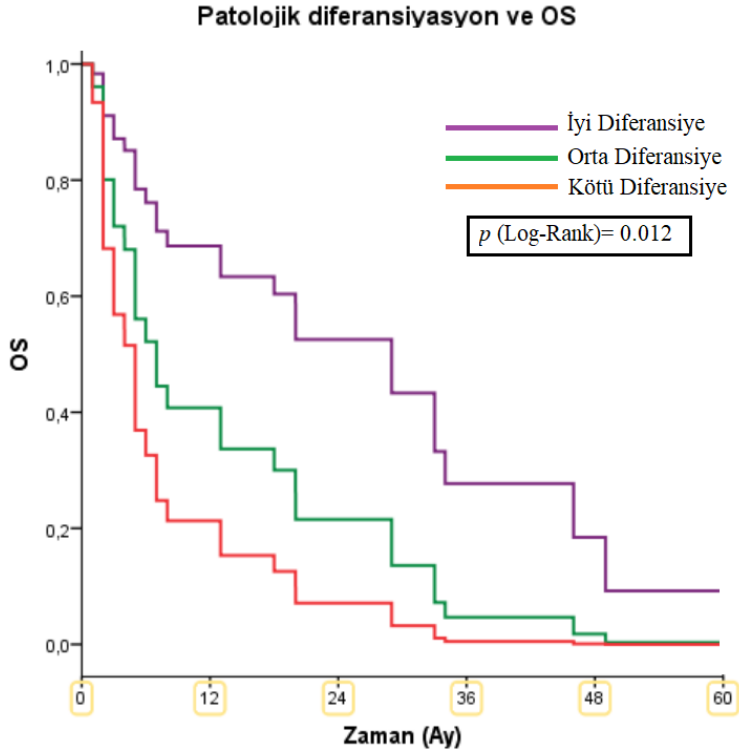
Tablo 12. C-jun boyanma skoru ve genel sağ kalım Kaplan-Meier grafiği



Tablo 13. C-jun boyanma şiddeti ve genel sağ kalım Kaplan-Meier grafiği



Tablo 14. Diferansiyasyon ve sağ kalım grafiği



4.4. Cox-Regresyon Analizleri

Hastaların labaratuvar bulguları ve demografik verilerinin genel sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli cox-regresyon analizi ile değerlendirildi ve anlamlı olarak tespit edilen veriler çok değişkenli regresyon analizi ile yeniden değerlendirildi. Bu incelemeye göre sağ kalım üzerine cinsiyetin($p=0.41$; HR=0.58 [0.17-1.95]), yaşı($p=0.46$; HR=0.74 [0.33-1.65]), ECOG durumunun($p=0.10$; HR=2.0 [0.86-4.73]), Child-Pugh skorunun($p=0.18$; HR=1.8 [0.77-4.00]), INR değerinin($p=0.17$; HR=1.53 [0.83-2.81]), total bilirubin değerinin($p=0.98$; HR=1.00 [0.70-1.43]), CRP değerinin($p=0.30$; HR=1.00 [0.99-1.01]), AFP değerinin($p=0.20$; HR=0.60 [0.27-1.32]), hemoglobin değerinin($p=0.086$; HR=1.98 [0.90-4.33]), lökosit değerinin($p=0.52$; HR=1.00 [0.88-1.29]) ve trombosit değerinin($p=0.09$; HR=1.00 [1.00-1.00]) etkisi saptanmadı.

Karaciğerdeki lezyon sayısının ≥ 4 olması, <4 olan hastalara göre genel sağkalımı 2.2 kat arttırdığı($p=0.049$; HR=2.2 [1.03-4.90]) ve albumin değerinin >3.36 olmasının genel sağkalımı 2.95 kat arttırdığı($p=0.013$; HR=2.95 [1.25-6.97]) saptandı. Diferansiyasyona göre sağ kalım, iyi diferansiyasyonu olanlar baz alınarak incelendiğinde HSK'nın orta diferansiye olması genel sağkalımı anlamlı olarak 0.46 kat kısaltırken($p=0.008$; HR=0.46 [0.26-0.82]), kötü diferansiyasyona sahip olmanın genel sağkalıma anlamlı etkisi saptanmadı($p=0.72$; HR=1.11 [0.61-2.00]). Boyanma skorunun <87.5 olması, üzerindeki değerlere göre sağkalımı anlamlı olarak 2.6 kat uzattığı görüldü($p=0.020$; HR=2.6 [1.16-5.9]). Aynı analiz boyanma şiddetinin 3 ve daha altında olmasına göre değerlendirildi ve sonucunda

boyanma şiddetinin 3 olması genel sağkalımı 0.44 kat kısalttığı görüldü($p=0.042$; $HR=0.44$ [0.20-0.97]).

Anlamli bulgular kullanılarak oluşturulan model çok değişkenli cox regresyon analizinde değerlendirildi. Ancak tek değerlendirildiğinde anlamlı etkileri olan bu değişkenlerin tamamı kullandığında boyanma skorunun($p=0.08$; $HR=4.5$ [0.83-24.00]) ve boyanma şiddetinin($p=0.68$; $HR=0.72$ [0.15-3.41]) sağkalıma anlamlı bir etkisi saptanmadı. Yapılan analizlerde karaciğerdeki lezyon sayısının genel sağkalıma etkisi en yüksek saptandı($p=0.034$; $HR=2.9$ [1.08-7.80]). Analiz verileri Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. Tek değişkenli ve çok değişkenli veriler ile OS ilişkisinin cox-regresyon analizi

Değişken	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age ≤65 years old >65 years old	0.74	0.33-1.65	0.46			
Gender Kadın Erkek	0.58	0.17-1.95	0.41			
ECOG 0 ≥1	2.0	0.86-4.73	0.10			
Etyoloji HBV HCV NASH Bilinmeyen	0.65 1.82 0.68	0.28-1.47 0.38-8.62 0.08-5.42	0.53 0.30 0.44 0.71			
CP skoru A B	1.8	0.77-4.00	0.18			
Karaciğer lezyon sayısı 1-3 ≥4	2,2	1.03-4.90	0.049*	2.9	1.08-7.80	0.034*
Albümin ≤3.36 >3.36	2.95	1.25-6.97	0.013*	0.42	0.16-1.0.8	0.074
INR	1.53	0.83-2.81	0.17			
T.Bilirubin	1.00	0.70-1.43	0.98			
AFP ≤67 >67	0.60	0.27-1.32	0.20			
CRP	1.00	0.99-1.01	0.30			
Hemoglobin ≤12.5 >12.5	1.98	0.90-4.33	0.086			
Total lökosit	1.00	0.88-1.29	0.52			
Trombosit	1.00	1.00-1.00	0.09			
Diferansiyasyon İyi diferansiye Orta diferansiye Kötü diferansiye	0.46 1.11	0.26-0.82 0.61-2.00	0.024* 0.008 0.72	0.36 0.59	0.12-1.00 0.17-1.98	0.19 0.07 0.40
c-Jun Boyanma skoru <87.5 ≥87.5	2.6	1.16-5.9	0.020*	4.5	0.83-24.00	0.08
c-Jun Boyanma şiddeti 0-1-2 3	0.44	0.20-0.97	0.042*	0.72	0.15-3.41	0.68
*Anlamlı						

5. TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinom, primer karaciğer maligniteleri içinde en sık görülen, genelde son dönemde tanı konulan ve görülme sıklığı giderek artan bir kanserdir. İleri evrelerde hastanın prognozunun kötü olması nedeniyle erken tanı için taramalar yapılmaktadır. Evrelemesi ve tedavisi için BCLC evrelemesi kullanılmaktadır ve sistemik kemoterapi ile radyoterapiye verdiği yetersiz yanıt nedeniyle tedavi seçeneği kısıtlıdır(170).

BCLC sınıflamasına göre ileri evre hastalarda ilk basamak tedavide sorafenib kullanılmaktadır. Ancak erken evrede olan metastatik veya cerrahi tedaviler uygulanamayan hastalara da verilebilmektedir. Sorafenibe bağlı kilo kaybı, ishal, el-ayak cilt reaksiyonları, hipertansiyon, karın ağrısı gibi istenmeyen yan etkiler görülebilirken, hastaların bir kısmı sorafenibe dirençli olup beklenen faydayı görememektedirler(9). İlaça direncin mekanizması konusunda çeşitli teoriler olmasına rağmen kesin neden bilinmemektedir. Hangi hastanın sorafenibten fayda göreceğini önceden test edebilmek ve tedavi basamaklarını buna göre kullanmak hastalığa karşı büyük avantaj sağlayacağından günümüze kadar bu konu üzerine birçok çalışma yapılsa da sorafenib direncini öngören güçlü bir biyo-marker bulunamamıştır.

HSK hastalarının çoğu Afrika bölgesi dışında 45 yaşından sonra tanı almaktadır. Viral hepatitin endemik olması nedeniyle daha erken yaşlarda görülen Afrika bölgesi haricinde HSK, genelde 45 yaşından sonra tanı almaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatür verilerine uygun olacak şekilde $65,8 \pm sd 9$ idi.

Literatürdeki bölgesel insidans çalışmalarında HSK, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmüştür. Bu oran Avrupada 3:1 oranındayken Asyada 6:1 oranında saptanmıştır(171). Çalışmamıza 29'u erkek, 3'ü kadın toplamda 32 hasta dahil edilmiş olup E:K oranı 10,6:1'dir. Bu farkın heterojenitesi ve sayısı düşük hasta grubu ile çalışılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmekle birlikte Türkiyede 98 hasta ile yapılmış insidans çalışmasında bu oran 7.16:1 olarak tespit edilmiştir(172). Türkiyede bu oranın diğer bölgelere göre daha yüksek olabileceğini düşündürse de daha geniş hasta grubuyla araştırılması gerekmektedir.

HSK'nın etiyolojisi incelendiğinde %33'ü HBV, %30'u alkol nedenli, %21'i HCV, %15'i NASH nedeniyle olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup hastaların %90'ında siroz sonrası geliştiği gösterilmiştir(92). Çalışmamıza dahil olan hasta grubunun HSK etiyolojileri incelendiğinde literatür verilerinden farklı olarak 14(%43.7) hastanın HBV, 2(%6.2) hastanın HCV, 1(%3.1) hastanın NASH ve 15(%46.8) hastanın bilinmeyen nedenlerle geliştiği görüldü. Literatür verileriyle olan bu farklılığın çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

HSK'nın mutinodüler olması tümör yükü artar bu hastayı BCLC'de daha ileri bir evreye sokar. BCLC evresinin ileri olması prognozu kötü etkilemesi gerekirken çalışmamızda lezyon sayısının ≥ 4 olan hastalarda genel sağkalım

anlamli olarak daha uzun çıktı($p=0.049$; $HR=2.2$ [1.03-4.90]). Bu sonucu destekleyecek herhangi bir literatür verisi bulunmamaktadır ve çalışmada kullanılan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Albumin, INR, Total bilirubin gibi laboratuvar değerleri Child-Pugh hesabında kullanılmakta olup BCLC evreleme sisteminde yer almaktadırlar. Yani literatürdeki verilere göre prognozu belirleme, genel sağkalım üzerine etkileri bulunmaktadır(101). Ancak çalışmamızda kullandığımız hasta grubu Child-Pugh A ağırlıklı olması nedeniyle bu değerler normal aralıkta ya da normale yakındı. Bu nedenle ve hasta sayısının da az olması nedeniyle genel sağkalıma etkileri anlamsız bulunduğu düşünülmektedir.

Histolojik olarak kötü diferansiyasyonun bulunması, hepatosellüler karsinom ve diğer malign tümörlerde metastaz ve invazyon açısından kötü prognostik faktördür(173). Literatürde genel sağ kalımı ne kadar uzattığı konusunda veri bulunamamakla birlikte çalışmamızda da, genel sağkalım süreleri iyi deferansiye hastalarda daha uzun olduğu görüldü.

Avrupa ve Asya-Pasifik bölgelerinde yapılan faz III çalışmalarında sorafenib kullanan hastaların genel sağ kalım medyan süreleri sırasıyla 10.7 ay ve 6.5 ay olduğu gösterilmiş olup çalışmamızda bu süre 13 ay (min-max 1-69 ay, IQR 4.25-32) olarak saptandı. Yine aynı çalışmalarda progresyonsuz sağ kalım süreleri sıralı olarak 5.5 ay ve 2.8 ay bulunmuşken çalışmamızda bu süre 7.5 ay (min-max 1-42ay, IQR 3.75-26.75) olarak saptandı(4, 151). Avrupa merkezli yapılan, belirtilen çalışmada 299 hasta kullanılmışken, hasta yaş ortalaması

64.9'muş. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $65,8 \pm sd 1,5$ (minimum hasta yaşı 44, maksimum hasta yaşı 86)'dur. Diğer dermografik veriler arasında da belirgin bir fark olmaması nedeniyle genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerindeki belirgin farklılığın hasta popülasyonunun kısıtlı olması ve hastalarımız arasında Child C grubunda hasta bulunmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hem ERK yolağının hem de JNK yolağının farklı sinyaller üzerinden HSK gelişiminde rol oynamaktadır(174). Bununla birlikte Raf/ERK/MAPK yolağı HSK'nın gelişiminde en etkili ve sorafenibin etkisini üzerinde en çok gösterdiği yolaktır. Sorafenib, 40 civarında kinazı inhibe ederek ERK yolağını ve angiogenezi inhibe etmekte iken JNK yolağını etkilememektedir(8). Her HSK hastasının sorafenibe farklı derecede yanıt vermesi HSK'nın mikropatolojik heterojenitesinden kaynaklanmakta olabilir. Bu yanıtı öngörebilecek çeşitli moleküller üzerinde günümüze kadar araştırmalar yapılmıştır. 2008 yılında yapılan bir çalışmada ERK yolağı üzerindeki moleküllerin miktarının sorafenib direncini öngörmeye etkisi gösterilememiştir(175). 2018 yılında yapılan çalışmada Hipoksi ile İndüklenen Faktör(HIF) düzeyinin yüksekliğinde sorafenibe yüksek direnç geliştiği çalışmalarla gösterilememiştir(176). 2012 yılında 39 hasta ile yapılan bir çalışmada JNK düzeyi ile genel sağkalım arasında yüksek derecede anlamlı bir ilişki gösterildi ($p = 0.0008$)(3). Benzer şekilde 2016 yılında yapılan bir çalışmada 50 sorafenib tedavisi verilen HSK hastası incelenmiş ve JNK düzeyi yüksek seyreden hastalarda sorafenib direncinin daha yüksek olduğu ve sorafenib tedavisi sonrası phospho c-jun düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir(177).

Çalışmamızın sonucunda önceki çalışmalara benzer olarak tedavi öncesi bazal c-jun düzeyi ile genel sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptadık ($p = 0.013$, boya skoru ≥ 87.5 olan grupta ortalama 5 ay, < 87.5 olan grupta ortalama 18 ay). Benzer şekilde c-jun şiddetinin 3 altında boyanmasının da anlamlı olarak genel sağkalımı uzattığını saptadık ($p=0,030$). Diferansiyasyonla boyanma şiddeti arasında ilişki analiz için gerekli gruplandırma yapıldıktan sonra hasta sayısının az olmasından dolayı yapılamamıştır.

Çalışmanın 32 hastalık küçük bir hasta popülasyonunda yapılması tezin anlamlılığını sınırlamakla birlikte sorafenib direncinin başka moleküllerin katkılarıyla da olabileceği bilinmektedir. HSK tanısını koymak için her zaman biopsi gerekmemesi ve c-jun düzeyinin histolojik yöntemlerle ölçülebilmesi teorinin kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Her ne kadar bazal c-jun değerleri anlamlı bulunmuşsa da sorafenib tedavisiyle düzeyindeki değişimin gösterilmesi teoriyi destekleyebilirdi.

Bu sonuçlar HSK tedavisinde JNK inhibitörlerinin tek veya sorafenible kombinasyonunun tedaviye katkı sağlayabileceğini öngörmekte olup bunun kesin kanıtı için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya 3 (%9)'ü kadın , 29 (%91)'u erkek 32 hasta dahil edilmiştir.
2. Hastaların tamamı siroz sonrası HSK geliştirmiş olup, tamamında metastatik ve/veya unrezektable olması nedeniyle birinci basamakta sorafenib tedavisi verilmiştir.
3. Bütün hastalara 2x400 mg sorafenib verilmiş. 2 hastada 400 mg olarak başlanıp 800 mg'a çıkılmıştır.
4. Hastaların genel sağ kalım medyan süreleri 13 ay (min-max 1-69 ay, IQR 4.25-32) ve progresyonsuz sağ kalım medyan süreleri 7.5 ay (min-max 1-42ay, IQR 3.75-26.75) idi.
5. Boyanma skoruna göre c-jun <87.5 olanlarda medyan genel sağ kalım süresi 18 ay(min-max 2,5-68,9 ay, IQR 0-35,9) iken c-jun ≥87.5 olanlarda medyan genel sağ kalım süresi 5 ay(min-max 1-33,4 ay, IQR 1,13-4,3) saptandı. C-jun düzeyi düşük boyananlarda genel sağ kalım süresi anlamlı olarak daha uzun saptandı(p=0.013).
6. Boyanma şiddetine göre C-jun 0/+1/+2 olanlarda medyan genel sağ kalım süresi 17,6 ay(min-max 2,5-68,9 ay, IQR 0-35,9) iken c-jun +3 olanlarda medyan genel sağ kalım süresi 3,25 ay(min-max 1-33,4 ay, IQR 0-6,74) saptandı. C-jun boyanma şiddeti düşük boyananlarda genel sağ kalım süresi anlamlı olarak daha uzun saptandı(p=0.030).
7. Tümör diferasyonunun iyi olması genel sağ kalımı anlamlı olarak uzattığı saptandı(p=0.012).

8. Albumin değerinin >3.36 olmasının genel sağkalımı daha dūřuk olanlara göre anlamlı olarak 2.95 kat arttırdığı($p=0.013$) ve karaciğerdeki lezyon sayısının ≥ 4 olmasının, <4 olan hastalara göre genel sağkalımı 2.2 kat arttırdığı($p=0.049$) saptandı.
9. C-jun boyanma skoru ile diferansiyasyon arasında bir ilişki incelememiřtir.



7. KAYNAKLAR

1. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313.
2. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72(2):250-61.
3. Hagiwara S, Kudo M, Nagai T, Inoue T, Ueshima K, Nishida N, et al. Activation of JNK and high expression level of CD133 predict a poor response to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer.* 2012;106(12):1997-2003.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(4):378-90.
5. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):512-9.
6. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63.
8. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(10):3129-40.
9. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(10):835-44.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
11. Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2290-300.

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
14. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729245.
15. <11-Liver-fact-sheet_2.pdf>.
16. Baecker A, Liu X, La Vecchia C, Zhang ZF. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(3):205-12.
17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
18. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.
19. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5, Suppl 1):S5-S16.
20. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*. 2007;317(5834):121-4.
21. Yip TC-F, Chan HL-Y, Wong VW-S, Tse Y-K, Lam KL-Y, Wong GL-H. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *Journal of Hepatology*. 2017;67(5):902-8.
22. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683-91.
23. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-16):1-31.

24. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31.
25. Chen C-J, Chen D-S. Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: Multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. *Hepatology*. 2002;36(5):1046-9.
26. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama*. 2006;295(1):65-73.
27. Ke Y, Ma L, You X-M, Huang S-X, Liang Y-R, Xiang B-D, et al. Antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy. *Cancer biology & medicine*. 2013;10(3):158-64.
28. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000;118(3):554-9.
29. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology*. 2003;124(2):327-34.
30. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001;34(3):590-4.
31. Kao JH. Hepatitis B Virus Genotypes and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan. *Intervirology*. 2003;46(6):400-7.
32. Dastgerdi ES, Herbers U, Tacke F. Molecular and clinical aspects of hepatitis D virus infections. *World J Virol*. 2012;1(3):71-8.
33. Romeo R. [Role of the hepatitis Delta virus on the pathogenesis of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recent advances]. *Recenti Prog Med*. 2010;101(2):52-6.
34. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749-56.
35. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000;46(3):420-6.
36. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(12):1118-27.

37. Niederau C, Lange S, Heintges T. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*. 1998;28(6):1687-95.
38. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(3):421-30.e6.
39. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.
40. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005 e1.
41. Wild CP, Gong YY. Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):71-82.
42. Strosnider H, Azziz-Baumgartner E, Banziger M, Bhat RV, Breiman R, Brune M-N, et al. Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environmental health perspectives*. 2006;114(12):1898-903.
43. Pitt J, Tomaska L. Are mycotoxins a health hazard in Australia? 1. Aflatoxins and Fusarium toxins. *Food Australia*. 2001;53(12):535-9.
44. Liu Y, Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118(6):818-24.
45. Groopman JD, Kensler TW, Wild CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:187-203.
46. Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer letters*. 2009;286(1):22-8.
47. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1085-105.
48. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2017. 1328 p.
49. Sørensen TI. Alcohol and liver injury: dose-related or permissive effect? *Liver*. 1989;9(4):189-97.
50. Corrao G, Aricò S, Zambon A, Torchio P, Di Orio F. Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(11):1174-80.

51. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497-511.
52. Grosse S, Rogowski W, Ross L, Cornel M, Dondorp W, Khoury M. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public health genomics*. 2010;13(2):106-15.
53. Khoury MJ, Little J, Burke W. Human genome epidemiology: scope and strategies. *Human genome epidemiology: A scientific foundation for using genetic information to improve health and prevent disease*. 2004:3-16.
54. Adams PC. The natural history of untreated HFE-related hemochromatosis. *Acta haematologica*. 2009;122(2-3):134-9.
55. Vanclooster A, Wollersheim H, Vanhaecht K, Swinkels D, Aertgeerts B, Cassiman D. Key-interventions derived from three evidence based guidelines for management and follow-up of patients with HFE haemochromatosis. *BMC health services research*. 2016;16(1):1-9.
56. Waalen J, Felitti VJ, Gelbart T, Beutler E. Response: screening for treatable disease is better than just screening for hemochromatosis. *Blood*. 2008;111(7):3897.
57. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671-85.
58. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1294-8.
59. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr*. 2000;137(5):719-22.
60. Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermarck K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *Qjm*. 2003;96(9):657-62.
61. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. *Gastroenterology*. 2019;157(3):705-19.e18.
62. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900.
63. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294(24):1316-21.
64. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 2008;63(12):1091-5.

65. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
66. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62(6):1723-30.
67. Yang JD, Ahmed Mohammed H, Harmsen WS, Enders F, Gores GJ, Roberts LR. Recent Trends in the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Olmsted County, Minnesota: A US Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(8):742-8.
68. Huang SF, Chang IC, Hong CC, Yen TC, Chen CL, Wu CC, et al. Metabolic risk factors are associated with non-hepatitis B non-hepatitis C hepatocellular carcinoma in Taiwan, an endemic area of chronic hepatitis B. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):747-59.
69. Hui L, Zatloukal K, Scheuch H, Stepniak E, Wagner EF. Proliferation of human HCC cells and chemically induced mouse liver cancers requires JNK1-dependent p21 downregulation. *J Clin Invest*. 2008;118(12):3943-53.
70. Weng CJ, Hsieh YH, Tsai CM, Chu YH, Ueng KC, Liu YF, et al. Relationship of insulin-like growth factors system gene polymorphisms with the susceptibility and pathological development of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1808-15.
71. Yang JD, Mohamed HA, Cvinar JL, Gores GJ, Roberts LR, Kim WR. Diabetes Mellitus Heightens the Risk of Hepatocellular Carcinoma Except in Patients With Hepatitis C Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1573-80.
72. Borzio M, Bruno S, Roncalli M. Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology*. 1995;108(3):812-7.
73. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1118-27.
74. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology*. 2008;48(1):137-45.
75. Rosenberg LE, Rosenberg DD. Human genes and genomes: science, health, society: Academic Press; 2012.
76. Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, Said Ahmed TS, Ashraf M, Hammouda DM. Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019;55(9):526.

77. Affo S, Yu LX, Schwabe RF. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:153-86.
78. Wang S-N, Lee K-T, Tsai C-J, Chen Y-J, Yeh Y-T. Phosphorylated p38 and JNK MAPK proteins in hepatocellular carcinoma. *European Journal of Clinical Investigation.* 2012;42(12):1295-301.
79. Wada T, Penninger JM. Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. *Oncogene.* 2004;23(16):2838-49.
80. Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;48(6):2047-63.
81. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4293-300.
82. Bogoyevitch MA, Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2006;70(4):1061-95.
83. Wang J, Tai G. Role of C-Jun N-terminal Kinase in Hepatocellular Carcinoma Development. *Target Oncol.* 2016;11(6):723-38.
84. Adjei AA. Blocking Oncogenic Ras Signaling for Cancer Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2001;93(14):1062-74.
85. Chiu R, Boyle WJ, Meek J, Smeal T, Hunter T, Karin M. The c-Fos protein interacts with c-Jun/AP-1 to stimulate transcription of AP-1 responsive genes. *Cell.* 1988;54(4):541-52.
86. Tournier C, Hess P, Yang DD, Xu J, Turner TK, Nimnual A, et al. Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway. *Science.* 2000;288(5467):870-4.
87. Gupta S, Barrett T, Whitmarsh AJ, Cavanagh J, Sluss HK, Dérjard B, et al. Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors. *Embo j.* 1996;15(11):2760-70.
88. Khan S, Zaki H. Crosstalk between NLRP12 and JNK during Hepatocellular Carcinoma. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(2):496.
89. Dang CV. c-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol.* 1999;19(1):1-11.
90. Nagata H, Hatano E, Tada M, Murata M, Kitamura K, Asechi H, et al. Inhibition of c-Jun NH2-terminal kinase switches Smad3 signaling from oncogenesis to tumor-suppression in rat hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009;49(6):1944-53.

91. Schreiber M, Kolbus A, Piu F, Szabowski A, Möhle-Steinlein U, Tian J, et al. Control of cell cycle progression by c-Jun is p53 dependent. *Genes Dev.* 1999;13(5):607-19.
92. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology.* 2019;157(1):54-64.
93. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1999;353(9160):1253-7.
94. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):414-20.
95. Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortiz JA, Zaky J, Finklestein D, et al. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg.* 2003;69(10):879-85.
96. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Lai CR, Li CP, Chang FY, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(47):1315-9.
97. Ackerman D, Barr RJ, Elias AN. Cutaneous metastases from hepatocellular carcinoma. *International Journal of Dermatology.* 2001;40(12):782-4.
98. Steiner E, Velt P, Gutierrez O, Schwartz S, Chey W. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation. *Arch Surg.* 1986;121(7):849-51.
99. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(11):1301-14.
100. Díaz-González Á, Forner A. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(6):1001-10.
101. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;150(4):835-53.
102. Dulku G, Dhillon R, Goodwin M, Cheng W, Kontorinis N, Mendelson R. The role of imaging in the surveillance and diagnosis of hepatocellular cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(2):171-9.
103. Rahimi RS, Yopp AC, Singal AG. Current issues and future trends in surveillance for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2012;1(6):186-9.
104. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin Oncol.* 2012;39(4):410-33.

105. Kim JU, Shariff MI, Crossey MM, Gomez-Romero M, Holmes E, Cox IJ, et al. Hepatocellular carcinoma: Review of disease and tumor biomarkers. *World J Hepatol.* 2016;8(10):471-84.
106. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
107. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54(6):1987-97.
108. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology.* 2015;61(3):1056-65.
109. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020-2.
110. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
111. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2008;57(11):1592-6.
112. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology.* 2009;49(2):658-64.
113. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2012;61(10):1481-7.
114. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(12):2214-29.
115. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol.* 2005;43(3):434-41.
116. Sternby Eilard M, Holmberg E, Naredi P, Söderdahl G, Rizell M. Addition of alfa fetoprotein to traditional criteria for hepatocellular carcinoma improves selection accuracy in liver transplantation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2018;53(8):976-83.

117. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):524-32.
118. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2003;23(2c):1747-53.
119. Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S. Clinical evaluation of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in histologically proven hepatocellular carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci*. 2007;52(3):776-82.
120. Ji J, Wang H, Li Y, Zheng L, Yin Y, Zou Z, et al. Diagnostic Evaluation of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin versus α -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in China: A Large-Scale, Multicentre Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153227.
121. Pan HW, Ou YH, Peng SY, Liu SH, Lai PL, Lee PH, et al. Overexpression of osteopontin is associated with intrahepatic metastasis, early recurrence, and poorer prognosis of surgically resected hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2003;98(1):119-27.
122. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer*. 2000;89(11):2266-73.
123. Lai CL, Lam KC, Wong KP, Wu PC, Todd D. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer*. 1981;47(11):2746-55.
124. Bruix J, Han K-H, Gores G, Llovet JM, Mazzaferro V. Liver cancer: Approaching a personalized care. *Journal of hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S144-S56.
125. Liver EAFTSOT. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
126. Yang JD, Kim WR, Park KW, Chaiteerakij R, Kim B, Sanderson SO, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012;56(2):614-21.
127. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
128. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2018;37(6):481-91.

129. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.
130. Romagnoli R, Mazzaferro V, Bruix J. Surgical resection for hepatocellular carcinoma: Moving from what can be done to what is worth doing. Wiley Online Library; 2015.
131. Majno PE, Mentha G, Mazzaferro V. Partial hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: confirming the trial that will never be, and some comments on the indications for liver resection. Wiley Online Library; 2010.
132. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014;63(5):844-55.
133. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71.
134. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2012;23:vii41-vii8.
135. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
136. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nature reviews Drug discovery*. 2006;5(10):835-44.
137. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *Journal of hepatology*. 2012;57(4):821-9.
138. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(9):525.
139. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):1016-27; discussion 27-8.
140. Petrizzo A, Buonaguro L. Application of the Immunoscore as prognostic tool for hepatocellular carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2016;4:71-.
141. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.

142. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-40.
143. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008;143(4):469-75.
144. Franssen B, Alshebeeb K, Tabrizian P, Marti J, Pierobon ES, Lubezky N, et al. Differences in surgical outcomes between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of a single North American center. *Ann Surg*. 2014;260(4):650-6; discussion 6-8.
145. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55(1):132-40.
146. 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;334(11):693-9.
147. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11-22.
148. Kulik LM, Fisher RA, Rodrigo DR, Brown RS, Jr., Freise CE, Shaked A, et al. Outcomes of living and deceased donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: results of the A2ALL cohort. *Am J Transplant*. 2012;12(11):2997-3007.
149. Boige V, Raoul J, Pignon J, Bouche O, Blanc J, Dahan L, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *British journal of cancer*. 2007;97(7):862-7.
150. Kim DW, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(2):256-65.
151. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, 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(1):25-34.
152. Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, Kaubisch A, Niedzwiecki D, Posey J, et al. Assessment of Treatment With Sorafenib Plus Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1582-8.

153. Zhu YJ, Zheng B, Wang HY, Chen L. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(5):614-22.
154. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res.* 2008;14(17):5459-65.
155. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
156. Tella SH, Kommalapati A, Mahipal A. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: targeted therapies. *Chin Clin Oncol.* 2020.
157. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3412-9.
158. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109-22.
159. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1237-48.
160. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2006;106(8):1653-63.
161. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol.* 2016;25(2):74-85.
162. Lencioni R, Crocetti L. Image-guided ablation for hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2013;190:181-94.
163. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology.* 2014;273(1):241-60.
164. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology.* 2009;49(2):453-9.
165. Salem R, Lewandowski RJ, Gates VL, Nutting CW, Murthy R, Rose SC, et al. Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(3):265-78.

166. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(3):212-20.
167. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis.* 2014;34(4):435-43.
168. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol.* 2016;64(5):1090-8.
169. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* 2011;54(3):868-78.
170. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
171. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-76.
172. <Tek merkeze ait hepatosell__ler karsinom verileri; retrospektif __al____ma[#17640]-16207.pdf>.
173. Okawa T, Michaylira CZ, Kalabis J, Stairs DB, Nakagawa H, Andl CD, et al. The functional interplay between EGFR overexpression, hTERT activation, and p53 mutation in esophageal epithelial cells with activation of stromal fibroblasts induces tumor development, invasion, and differentiation. *Genes Dev.* 2007;21(21):2788-803.
174. Wang J, Luo Z, Yao T, Li W, Pu J. LINC00707 promotes hepatocellular carcinoma progression through activating ERK/JNK/AKT pathway signaling pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):6908-16.
175. Newell P, Toffanin S, Villanueva A, Chiang DY, Minguez B, Cabellos L, et al. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin in vivo. *J Hepatol.* 2009;51(4):725-33.
176. Méndez-Blanco C, Fondevila F, García-Palomo A, González-Gallego J, Mauriz JL. Sorafenib resistance in hepatocarcinoma: role of hypoxia-inducible factors. *Experimental & molecular medicine.* 2018;50(10):1-9.
177. Chen W, Xiao W, Zhang K, Yin X, Lai J, Liang L, et al. Activation of c-Jun predicts a poor response to sorafenib in hepatocellular carcinoma: Preliminary Clinical Evidence. *Scientific Reports.* 2016;6(1):22976.

8. ÖZET

HEPATOSELLÜLER KANSER HASTALARINDA C-JUN DÜZEYİNİN SORAFENİB TEDAVİ YANITI VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmada sorafenib tedavisi verilen Hepatosellüler Karsinom hastalarında c-jun düzeyinin sağkalım sürelerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. G.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 2010 - 2020 tarihleri arasında sorafenib tedavisi almış hepatosellüler karsinom tanılı 32 hasta dahil edildi. Hastaların tanı patolojik preparatlarında phospho c-jun boyanarak, ekspresyon şiddetleri ve skorlarının genel sağkalım sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Boyanma durumuna göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında c-jun düzeyi düşük boyananlarda medyan sağkalım süresi 18 ay, c-jun düzeyi yüksek boyananlarda ise bu süre 5 ay olarak hesaplandı. Boyanma skorunun genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu tespit edildi($p=0,013$). Boya skorunun düşük olan hastalarda yüksek olanlara kıyasla genel sağkalımın anlamlı olarak 2.6 kat uzadığı tespit edildi($p=0,02$). Boyanma şiddetine göre genel sağkalım süresi incelendiğinde +3 şiddetinde boyananların medyan genel sağkalım süresi 3,25 ay iken $<+3$ boyananlarda bu süre 17,6 ay olarak bulundu. Bu bulgulara göre de boya şiddetinin genel sağkalım süresine anlamlı bir etkisi saptandı($p=0,03$). Boya

şiddeti +3 olanlarda daha düşük olanlara göre genel sağkalım süresi 0,44 kat kısalmakta olduğu tespit edildi($p=0,042$).

Sonuç: Çalışmamızda c-jun düzeyinin hem skoruyla hemde boyanma şiddetiyle sorafenib tedavisinin direncini öngörebildiği ve hangi hastada sorafenibin kullanılması gerektiğine karar verebilecek bir parametre olduğu gösterildi. Yüksek c-jun değerine sahip olan hastalarda beklenen sorafenib faydası görülmediğinden JNK yolağına müdahale edecek ilaçların monoterapi veya sorafenib ile kombine olarak uygulanması daha iyi bir tedavi yanıtı verebilir.

Anahtar kelimeler: Phospho c-jun, hepatosellüler kanser, sorafenib, JNK

9. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN C-JUN LEVEL AND SORAFENIB TREATMENT RESPONSE AND PROGNOSIS IN HEPATOCELLULAR CANCER PATIENTS

Aim: In this study, which was chosen as a specialty thesis, it was aimed to determine the effects of c-jun level on survival times in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib.

Material and Method : This study is a single-center retrospective study. 32 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma who received sorafenib treatment in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology between 2010 and 2020 were included. The overall survival results of expression intensities and scores were evaluated by phospho c-jun staining in the diagnostic pathological preparations of the patients.

Results: When the survival times were compared according to the staining status, the median survival time was calculated as 18 months in those with low c-jun staining and 5 months in those with high c-jun staining. Staining score was found to have a significant effect on overall survival ($p=0.013$). It was determined that overall survival was significantly longer 2.6 times in patients with low stain scores compared to those with high stain scores ($p=0.02$). When the overall survival time was examined according to the staining intensity, the median overall survival time of those with +3 staining was 3.25 months, while it was 17.6

months in those with $<+3$ staining. According to these findings, a significant effect of stain intensity on overall survival was found ($p=0.03$). It was determined that the overall survival time was 0.44 times shorter in those with a stain intensity of $+3$ compared to those with a lower stain intensity ($p=0.042$).

Conclusion: In our study, it was shown that c-jun level can predict the resistance of sorafenib treatment both with its score and with the intensity of staining, and it is a parameter that can decide which patient should use sorafenib. Since the expected benefit of sorafenib is not seen in patients with high c-jun values, the administration of drugs that will interfere with the JNK pathway as monotherapy or in combination with sorafenib may provide a better treatment response.

Keywords: Phospho c-jun, hepatocellular carcinoma, sorafenib, JNK

ETİK KURUL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hepatosellüler kanser hastalarında c-jun düzeyinin sorafenib tedavi yanıtı ve prognozu ile ilişkisi
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVAN/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aytuğ ÜNER
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD- Tıbbi Onkoloji BD / GÜTF
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Donya ve gelecekte kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Kan, idrar, dokü, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tabiri ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21.07.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐
	DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 551	Toplantı tarihi: 07.09.2020
	Hepatosellüler kanser hastalarında c-jun düzeyinin sorafenib tedavi yanıtı ve prognozu ile ilişkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyisi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI					Prof. Dr. D. Berrin GÜNEYDİN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurum	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım	İmza			
Prof. Dr. D. Berrin GÜNEYDİN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ergin

Soyadı: Aydemir

Eğitimi:

Araştırma Görevlisi Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
ABD, Eylül 2017- Devam ediyor

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2009-2015

İskenderun Cumhuriyet Lisesi, 2004-2008

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri/Yayınlar:

1) Satış H, Aydemir E, İzmirlioğlu K, Tufan A. Correspondence on 'Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial'. Ann Rheum Dis. 2020 Sep 28:annrheumdis-2020-218901. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218901. Epub ahead of print. PMID: 32988847.