



T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANILI HASTALARDA
DEMOGRAFİK VERİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet ERGÜN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN

MALATYA

2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. HSK Gelişimi İçin Risk Faktörleri.....	4
2.2.1. Çevresel Risk Faktörleri	4
2.2.1.1. Hepatit B	4
2.2.1.2. Hepatit C	5
2.2.1.3. Aflatoksin Maruziyeti	6
2.2.1.4. Alkol	6
2.2.1.5. Tütün.....	7
2.2.1.6. Oral Kontraseptif	7
2.2.1.7. Şistosomiazis	7
2.2.1.8. Thorotrast ve Vinil Klorid	8
2.2.2. Konağa Bağlı Risk Faktörleri.....	8
2.2.2.1. Siroz	8
2.2.2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	8
2.2.2.3. Diyabetes Mellitus ve Obezite	8
2.2.2.4. Kalıtsal Hastalıklar	9
2.2.2.5. Primer Biliyer Siroz	9
2.2.2.6. Safra Taşı	9
2.2.2.7. Genetik Yatkınlık.....	10
2.3. Patofizyoloji	10
2.4. Tarama.....	11
2.5. Tanı	13

2.5.1. Alfa Fetoprotein.....	13
2.5.2. Tanıda Görüntülemenin Rolü	14
2.5.2.1. Ultrasonografi	15
2.5.2.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	15
2.5.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
2.5.3. Tanıda Biyopsinin Rolü.....	15
2.5.4. Tanıda Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu (AASLD) Kılavuzu	16
2.5.5. Tanıda Avrupa Birliği Karaciğer Çalışma Grubu (EASL) Kılavuzu	17
2.6. Hepatosellüler Karsinomda Klinik.....	17
2.7. Evreleme	19
2.7.1. TNM Evreleme Sistemi	19
2.7.2. BCLC Evreleme Sistemi	20
2.8. Tedavi.....	21
2.8.1. Küratif Tedavi Yöntemleri	22
2.8.1.1. Karaciğer Rezeksiyonu	22
2.8.1.2. Karaciğer Transplantasyonu	24
2.8.1.3. Perkütan Lokal Ablasyon Tedavileri	25
2.8.2. Non-Küratif Tedavi Yöntemleri	25
2.8.2.1. Transarterial Embolizasyon ve Kemoembolizasyon	25
2.8.2.2. Transarterial Radyoembolizasyon (TARE)	27
2.8.3. Sistemik Tedaviler	27
2.8.3.1. Sitotoksik Kemoterapi	27
2.8.3.2. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	28
2.8.3.3. İmmünoterapiler.....	29
2.8.4. Radyoterapi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR	54

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık tezimi hazırlama, yazma ve veri toplama aşamasında bana destekleri esirgemeyen, Uzm. Dr. Ahmet GÜLMEZ ve Medikal Onkoloji ekibine,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeline,

Yaşamıma girdiği andan itibaren desteğini her zaman hissettiğim, sözlerime nefes, içime huzur olan sevgili eşim MERYEM'e, canım oğlum ÖMER ASAF'ıma ve yardımlarını esirgemeyen canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Ahmet ERGÜN

HAZİRAN 2020 / MALATYA

ÖZET

Hepatosellüler Karsinom Tanılı Hastalarda Demografik Veriler ve Klinik Özelliklerin Retrospektif Değerlendirilmesi

Giriş: Hepatosellüler karsinom tanılı hastalarda demografik veriler ve klinik özelliklerin retrospektif değerlendirilmesi yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01.01.2009-31.12.2019 tarihleri arasında başvuran hepatosellüler karsinom tanısı olan 202 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, başvuru anındaki şikayeti, mevcut şikayetin süresi, kronik karaciğer hastalığı olup olmadığı, alkol ve sigara öyküsünün olup olmadığı, ECOG, asit varlığı, ensefalopati varlığı, tanı metodu, histolojik tipi, kaç tane tümör odağı olduğu, tümörün boyutu, portal ven invazyonu yapıp yapmadığı, metastaz yapıp yapmadığı, TNM evresi, hepatik virus ELİSA paneli, AFP, AST, ALT, trombosit, nötrofil, lenfosit, bilirubin, albumin, INR, LDH değerleri, Child Pugh skoru, etiyolojik nedeni ve hastanın aldığı tedavi yöntemleri değerlendirildi. Bu parametreler ile hastaların genel sağkalımı arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Genel sağkalım ile ECOG ($p=0.019$), ensefalopati, tümör odağı ($p=0.003$), tümör boyutu ($p=0.002$), portal ven invazyonu ($p<0.001$), metastaz ($p<0.001$), TNM evresi ($p<0.001$), AFP düzeyi ($p<0.001$), AST ($p=0.003$), trombosit ($p=0.006$), bilirubin ($p=0.045$), LDH değeri ($p=0.003$), Child Pugh skoru ($p=0.001$) ve aldıkları tedaviler ($p=0.009$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulundu. Yaşı, cinsiyeti, kronik karaciğer hastalığı olup olmadığı, alkol ve sigara öyküsünün olup olmadığı, asit varlığı, histolojik tipi, viral hepatit olup olmaması, ALT, NLR, albumin, INR parametreleri ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuçlar: Çalışmamızda hastaların ECOG, ensefalopati, tümör odağı, tümör boyutu, portal ven invazyonu, metastaz, TNM evresi, AFP, AST, trombosit, bilirubin, LDH değeri, Child Pugh skoru ve aldıkları tedaviler ile genel sağkalımın arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı.

Anahtar kelime: Hepatosellüler Karsinom, Demografik, Bulgular, Prognoz

ABSTRACT

Demographic Data and Retrospective Evaluation of Clinical Features in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Introduction: A retrospective evaluation of the clinical features and demographic data of patients with hepatocellular carcinoma was performed.

Materials and methods: We retrospectively evaluated 202 patients with hepatocellular carcinoma who applied to the Inonu University Medical Faculty Turgut Ozal Medical Center Medical Oncology Department outpatient clinic between 01.01.2009-31.12.2019. Patients' age, gender, date of diagnosis, complaint at the time of admission, duration of current complaint, presence of chronic liver disease, history of alcohol and cigarette consumption, ECOG, presence of ascites, presence of encephalopathy, method of diagnosis, histological subtype, number of tumor foci/foci, size of tumor, presence of portal vein invasion, metastasis, TNM stage, hepatic virus ELISA panel, AFP, AST, ALT, platelet, neutrophil, lymphocyte, bilirubin, albumin, INR, LDH values, Child Pugh score, etiological cause and treatment methods received by the patient were evaluated. The effects of these parameters on the overall survival of patients were investigated.

Results: The relationship of overall survival with the patients' ECOG score ($p = 0.019$), presence of encephalopathy, tumor focus ($p=0.003$), tumor size ($p=0.002$), portal vein invasion ($p < 0.001$), presence of metastasis ($p < 0.001$), TNM stage and ($p < 0.001$), AFP ($p < 0.001$), AST ($p=0.003$), platelet ($p=0.006$), bilirubin ($p=0.045$), LDH value ($p=0.003$), Child Pugh score ($p=0.001$) and the treatments they received ($p=0.009$) were found to be statistically significant. On the other hand, the relationship of overall survival with age, gender, presence of chronic liver disease, history of alcohol and cigarette usage, presence of ascites, histological subtype, presence of hepatitis, ALT levels, NLR, albumin, and INR parameters was found to be statistically insignificant.

Conclusions: In the present study, patients' ECOG score, presence of encephalopathy, tumor focus, tumor size, portal vein invasion, presence of metastasis, TNM stage, AFP, AST, platelet, bilirubin, LDH values, Child Pugh score and the treatments they received were found to be statistically significantly related to overall survival.

Keyword: Hepatocellular Carcinoma, Demographic, Results, Prognosis

KISALTMALAR DİZİNİ

HSK	: Hepatosellüler Karsinom
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HbsAg	: Hepatit Yüzey Antijen
IL-6	: İnterloklin-6
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
HIV	: Human İmmün Yetmezlik Virüs
OKS	: Oral Kontraseptif
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
DM	: Diyabetes Mellitus
HFE	: Demir Düzenleyici Protein
PBS	: Primer Biliyer Siroz
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
AFP	: Alfa Fetöprotein
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu
EASLD	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu
USG	: Ultrasonografi
FNH	: Fokal Nodüler Hiperplazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör Lenf Nodu Metastaz
CLIP	: İtalyan Karaciğer Kanseri Evrelemesi
BCLC	: Barselona Klinik Karaciğer Kanseri Evrelemesi
AHPBA	: Amerika Hepato Pankreato Biliyer Derneği
AJCC	: Uluslararası Kanser Komitesi
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon

TARE	: Transarteryal Radyoembolizasyon
RFA	: Radyo Frekans Ablasyon
TAE	: Transarteryal Embolizasyon
ECOG	: Performans Durum Skorlaması (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu)
MDA	: Mikrodalga Ablasyon
AV	: Arteriovenöz
NCCA	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
MERNİS	: Merkezi Nüfus İdare Sistemi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
INR	: Uluslararası Düzeltme Oranı
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
ALDH2	: Aldehid Dehidrojenaz 2
DKP	: Des-gama-karboksi Protrombin
AFU	: Alfa-1 fukosidaz
TGF-B1	: Transforming büyüme faktörü-B1
GP73	: Golgi Protein 73
GSTM1	: Glutasyon-S-transferaz M1
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
EGFR	: Epitelyal Growth Faktör
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Farklı coğrafyalarda HbsAg taşıyıcılığı ve kronik HCV prevalansı.....	3
Şekil 2.2 HSK’da moleküler gelişim süreci.....	10
Şekil 2.3 EASL kılavuzundaki tanı algoritması.....	17
Şekil 2.4 BCLC evreleme sistemine göre tedavi seçenekleri.....	22
Şekil 4.1 Hastalarda erkek kadın dağılım grafiği.....	32
Şekil 4.2 Hastaların poliklinik başvurusundaki şikayetlerin genel dağılım grafiği.....	33
Şekil 4.3 Metastaz sıklığı grafiksel dağılımı.....	39
Şekil 4.4 Hastaların aldığı tedavilerin grafiksel dağılımı.....	40



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Takip ve tarama önerilen hasta grupları (AASLD 2003)	12
Tablo 2.2 HSK’da serolojik belirteçler	14
Tablo 2.3 HSK’da en sık görülen semptomlar ve fizik muayene bulguları	18
Tablo 2.4 TNM evreleme sistemi	20
Tablo 2.5 ECOG performans skalası	21
Tablo 2.6 BLCL evreleme sistemi	21
Tablo 4.1 Sağkalımı etkileyen laboratuvar parametreleri.....	35
Tablo 4.2 Hepatik viral panelin sağkalım üzerine etkisi	35
Tablo 4.3 Hastaların klinik ve demografik bulgularının sağkalım ile ilişkisi	37
Tablo 4.4 Sağkalım ile ilişkisi parametreler	38
Tablo 4.5 Hastalar aldığı tedaviler ve sağkalım ile ilişkisi.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler Karsinom (HSK) tüm kanserlerin %7'sini, karaciğerin primer kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır (1). Kansere bağlı ölümlerin 3. en sık nedenidir. HSK görülme sıklığı her yıl artmaya ve tedavi süreci halen gelişmeye devam etmektedir. Bazı ülkelerde ulusal kriterler geliştirilmekte, tedavi için en iyi yöntemleri ve araştırmalarına devam etmektedir.

Kronik karaciğer hastalığı, HSK gelişimine en sık neden olan hastalıktır (2–5). Displastik nodül premaling lezyon olarak kabul edilir ve karaciğer hücrelerinin monoklonal proliferasyonundan kaynaklanmaktadır (6). Beklenen yaşam süresi ortalama tanıdan itibaren yaklaşık 6-20 aydır (7).

Bu çalışmanın amacı HSK tanısı almış olan hastalarımızın demografik ve klinik bulgularının ve bu bulguların sağkalıma ve prognoza etkilerini araştırmaktır.

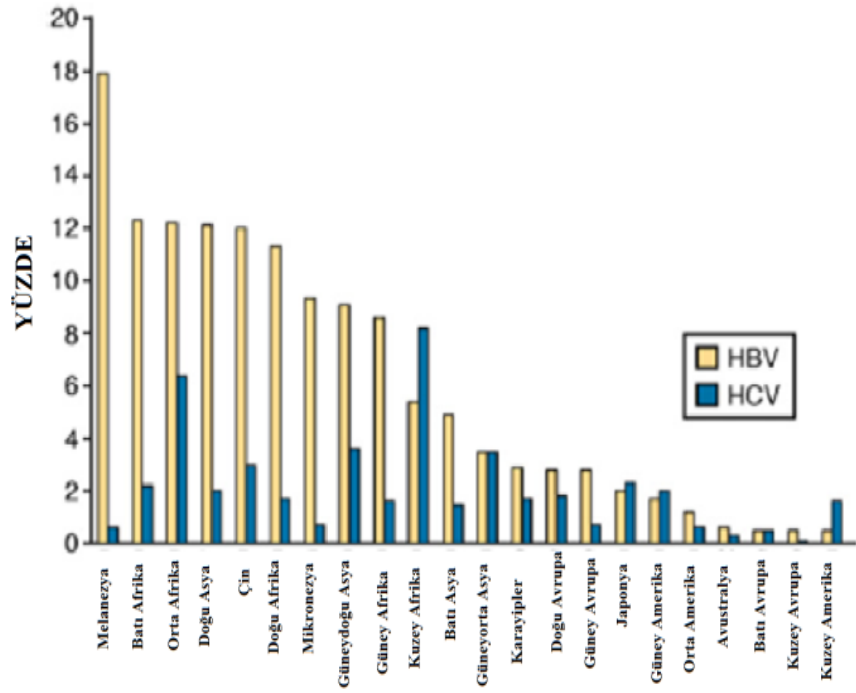
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

HSK dünya çapında görülme sıklığı yılda 500.000-1.000.000 arasında olup, her yıl 600.000 ölüme neden olmaktadır (8). Fakat bu sayılar bölgeler arasında belirgin değişiklik göstermekte olup HSK vakalarının büyük çoğunluğu Asya'da özellikle de Doğu Asya'da görülmektedir. Ülkeler arasında ise vakaların büyük kısmı Çin kaynaklıdır.

HSK görülme sıklığı Afrika bölgesinde 24.2/100000 iken Doğu Asya'da 35.5/100000 olarak bildirilmiştir (9). Japonya'da kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda HSK görülme sıklığı yüksek olduğu bildirilmiş. Fakat son zamanlarda yapılan yayınlarda bu sıklığın azaldığı görülmüştür (10). Gelişmiş ülkeler; Güney ve Kuzey Amerika, Avrupa'nın çoğunda ve Orta Doğu'nun bazı ülkelerinde HSK görülme sıklığı düşüktür. Yıllık insidans $<3/100000$ 'dir (11,12). HSK'nın jeolojik olarak bölgeden bölgeye farklılık göstermesi bölgeler arası HBV taşıyıcılığı ve çevresel faktörlere maruziyetten kaynaklanmaktadır (13).

Ülkemizde HSK sıklıkla ileri yaşlarda kronik karaciğer zemininde gelişmektedir. Türkiye'de yapılan 207 hastayı içeren bir çalışmada ülkemizde etiyolojide ilk sırada HBV enfeksiyonu (%56), ikinci sırada HCV enfeksiyonu (%23,2) ve bunlara bağlı gelişen kronik karaciğer vakaları, üçüncü sırada alkolik karaciğer hastalığı yer almaktadır (14). Yine Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre HSK insidansı 2003 yılında 0.85/100000 iken 2009 yılında erkeklerde 2.1/100000 kadınlarda 1.2/100000 olarak açıklanmıştır. Bu veriler ışığında ülkemiz düşük insidansa sahip fakat artış gösteren HSK olguları ile karşı karşıya olduğunu göstermektedir.



Şekil 2.1 Farklı coğrafyalarda HbsAg taşıyıcılığı ve Kronik HCV prevalansı (15)

HSK erkeklerde bölgesel farklılıklar göstermekle beraber ortalama 3.7 kat daha sık görülmektedir (16). Bunun nedeni olarak erkeklerde sigara ve alkol kullanımı, karaciğer ve karsinojenlere maruz kalma, hepatit virüsleri ile enfekte olma oranlarının yüksek olması gösterilmiştir. Aynı zamanda İL-6 aracılı inflamasyonun kadınlarda östrojen ile baskılanması hasarı azaltıcı etki göstermektedir. Son olarak erkeklerde testosteronun androjen reseptör sinyallerini artırması ve karaciğer proliferasyonunu arttırmaktadır (17–19).

Yaş ile birlikte HSK görülme sıklığı artmaktadır, en çok 70’li yaşlarda pik yapar. Fakat bölgelere göre yaş ortalaması değişkenlik göstermektedir (20).

Hepatosellüler kanser HBV, HCV enfeksiyonlarının hiperendemik olarak görüldüğü bölgeler dışında yaşamın ilk 4 dekatında nadir görülmektedir. Güney Afrika ülkeleri ve Çin Halk Cumhuriyeti’nde 4 dekatın altında görülürken uzakdoğu ülkelerinde genelde 50 ve 60’lı yaşlarda görülmektedir (21). Daha düşük insidanslı ülkelerde 6-8. dekatlarda sık rastlanır (21). Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise görülme yaşı 5 ve 6. dekatlar arasındadır (22).

2.2. HSK Gelişimi İçin Risk Faktörleri

A. Kanıtlanmış Nedenler

1. Kronik hepatitler
 - a. Viral hepatitler (B, C, D)
 - b. Otoimmün hepatitler
2. Alkol
3. Biliyer hastalıklar
 - a. Primer biliyer siroz
 - b. Primer sklerozan kolanjit
 - c. Sekonder biliyer siroz
4. Kalıtsal metabolik hastalıklar
 - a. Hemokromatozis
 - b. Wilson hastalığı
 - c. Alfa-1 antitripsin eksikliği
 - d. Kistik fibrozis
 - e. Glikojen depo hastalıkları
 - f. Galaktozemi
 - g. Herediter tirozinemi
 - h. Herediter fruktozi intoleransı
 - i. Herediter hemorajik telenjiektazi
 - j. Abetalipoproteinemi
 - k. Porfiria
- l. Byler's hastalığı

5. Obezite
6. Diyabetes mellitus
7. Şistozomiazis
8. Mikotoksinler
9. İlaç ve toksinler (amiodaron, CCl4)
10. Venöz çıkış obstrüksiyonu
 - a. Budd-Chiari sendromu
 - b. Venooklüzif hastalık
11. Kalp yetmezliği
 - a. Kronik sağ kalp yetmezliği
 - b. Triküspit yetmezliği
12. İntestinal by-pass cerrahisi
 - a. Jejunoileal by-pass
 - b. Gastroplasti

B. Kanıtlanmamış nedenler

1. Viral hepatit G
2. Malnütrisyon

C. Nedeni Bilinmeyenler

1. Kriptojenik (idiyopadik)
2. İndian çocukluk sirozu

2.2.1. Çevresel Risk Faktörleri

2.2.1.1. Hepatit B

HBV hepadnavirüs grubunda zarflı, çift sarmallı DNA virüsüdür. Hepatotropik bir virüs olup hepatosit, hematopoetik ve lenfoid hücrelerde çoğalarak malignitelere neden olur. HBV DNA'sı konak hepatositlerine integre olarak insersiyon mutasyonları meydana getirerek HSK gelişimine neden olur. Siroz tek başına karaciğer kanseri için predispozan olmasına rağmen yapılan bazı araştırmalarda HBV'nin direkt onkogenik etkisini gösterilmiştir (23). Bu yüzden siroz olmayan HBV'li hastalarda dahi HSK riski arttığı görülmüştür (24, 25).

HBV ile dünya nüfusunun yaklaşık %5'i (350-400 milyon) kronik olarak enfekte durumdadır. Bu hastalar HSK için en çok risk oluşturan faktördür. Yapılan vaka kontrollü çalışmalarda kronik HBV'li olmak genel popülasyon ile karşılaştırıldığında risk 5-15 kat artmıştır (26). Ülkemizde özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu'da HBV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı ve HSK gelişimi için birinci sıra risk faktörü olarak belirlenmiştir (14). HSK'lı hastaların %80 HBV ile enfekte durumdadır, bunlarında %70-90'nı sirotiktir. Doğu Asya'da yapılan çalışmada aktif olmayan HBV taşıyıcılarında HSK yıllık insidansı %0,2 iken, sirozu olmayan kronik HBV enfeksiyonu olanlarda %0,6, kompanse sirozu olan hastalarda ise %3,7 olarak tespit edilmiştir (27).

HBV taşıyan hastalarda HSK riskini arttıran durumlar; ileri yaş, Asya veya Afrika yaşamak, erkek olmak, ailesinde HSK olması, siroz olup olmaması, çevresel faktör olarak aflatoksine maruz kalmak, alkol ve tütün kullanmak, yüksek düzeyde HBV replikasyonu, HBV genotipi, uzun süreli enfeksiyon, HIV, HDV, HCV ile koenfeksiyonlardır.

Kronik HBV Afrika ve Asya'da HSK'nın en önemli risk faktörü iken Kuzey Afrika, Japonya ve Avrupa'da en önemli risk faktörü HCV enfeksiyonudur (28).

HbsAg (+) olan HBV taşıyıcılarında efektif ve tam olarak antiviral ile tedavi olması HSK riskini belirgin azalttığı fakat tamamen yok etmediğine dair yapılan çalışmalar mevcuttur (29). HBV tedavisinin HSK insidansını %50 60 oranında azaltacağını fakat tümüyle ortadan kaldıramayacağını göstermektedir.

HBV sonrası serolojik düzelme olan okkült HBV hastalarında [HBsAg (-) AntiHBc IgG (+) ve/veya AntiHBs (+)] ılımlı olarak HSK riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (30).

2.2.1.2. Hepatit C

HCV Flaviviridae ailesinden tek sarmallı RNA virüsüdür. Toplam dünyadaki nüfusun %3 (>180 milyon) HCV ile enfektidir. Transfüzyon ilişkili ve parenteral yolla bulaşan hepatitlerin en önemli nedenidir. HCV HSK gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Enfekte olan hastaların %80'ni kronikleşir. Fakat bu sürecin başlaması ve hastalığın fibrozise ilerlemesi uzun bir döneme yayılır (31).

HCV'ne sekonder siroz tanısı alındıktan sonra yıllık olarak HSK gelişim riski %1-4'dür. HCV enfekte olan hastalarda 25-30 yıl sonra siroz ve HSK gelişim insidansı %15-35 arasında olduğu gösterilmiştir (32).

Onkogenezde önceki yayınlarda uzamış karaciğer inflamasyonu, siroz ve fibrozis rol almaktayken yeni araştırmalar sonucunda siroz ve kronik inflamasyon olmadan direkt olarak bazı hastalarda HSK geliştiği gösterilmiştir (33–35). HCV hastalarında inflamasyon durumunun HSK’da beklenen yaşam ömrüne etkisi araştırılmış, karaciğer dokusunda bazı inflamasyon belirteç seviyelerinin yüksek olması kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır (36). Hastanın immün yanıtı da siroz ve kanser gelişiminde önemli olduğu görülmüştür (37).

HCV Kuzey Amerika ülkeleri Batı Avrupa Japonya’da HSK için en önemli risk faktörüdür. ABD’de HSK’lı hastaların %30-50’sinde, İtalya’da %44-66, Japonya’da % 80-90’nında HCV pozitifliği saptanmıştır (17).

2.2.1.3. Aflatoksin Maruziyeti

Aspergillus ailesinden mantarlarda üretilen bir mikrotoksindir. Nemli ve sıcak bölgelerde fıstık, mısır, fındık ve yer fıstığı gibi gıda maddeleri üzerinde üremektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından karsinojen olarak kabul edilmiştir (38). Aflatoksin B1 adında bir hepatotoksin salgılanır. Aflatoksin B1 karaciğer hücrelerinde p53 geninin 249. kodonunda mutasyona neden olarak HSK insidansında artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Aflatoksin B1 tek başına HSK insidansını, 4 kat HBV ile birlikte 60 kat arttırmaktadır (39).

2.2.1.4. Alkol

Alkol tüketiminin 5 yıllık süre boyunca günde 50-80 gramda fazla miktarda alınması HSK riskini 5 katına çıkarmaktadır. Alkol alınması aslında karsinojenik etkisinden ziyade kronik karaciğer ve siroz gelişimini neden olarak HSK riskinde artışa neden olmaktadır. Az ve orta dereceli alkol alımı ile HSK gelişme riski arasındaki ilişkisi net değildir. Alkol, HSK gelişiminde oksidatif stres, retinoik asit seviyesinin azalması, kromozomal kayıp olması ve DNA metilasyon değişimi rol oynadığından HSK için risk olmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında günlük 25 gram 50 gram 100 gram alkol alımının HSK rölatif riskini sırasıyla 1.19, 1.40 ve 1.81 oranında artırdığı saptanmıştır (40).

Yapılan vaka çalışmalarında alkol İtalya’da (%45) ve ABD’ de (%32) HSK’nın en sık nedenidir. Yine ABD’de 18 milyon alkol bağımlısının olduğu bunların HCV enfeksiyonu geçirenlerden 5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bir meta-analiz

alışmasında 1995-2004 arasında yayınlanan 20 araştırma derlenmiş kronik HCV'li hastalar üzerinde alkol alanların almayanlara göre 2,3 kat artış görölmüş (41). Yine başka bir çalışmada Japonya'da HBV'li siroz hastalarında alkol alımının HSK riskini 3 kat arttırdığı tespit edilmiştir (42).

2.2.1.5. Tütün

Sigara kullanılması HSK arasındaki ilişkiyi göstermek için 60'a yakın çalışma yapılmış sonuç olarak bazı çalışmalarda risk olarak belirtilmiş, bazı çalışmalarda anlamlı ilişki görölmemiştir. Risk sigara kullanılması süresi ve dozu ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 20 yıldan fazla sigara içenler ile 10 yıldan az içenler karşılaştırılmış anlamlı yükseklik bulunmuştur (43). Sigara ile HBV'nin HSK riskini artırmakta beraber etkisi araştırıldığında additif etki gösterdiği, HCV ile bakıldığında ise birbirlerinin etkisini supraadditif etki gösterdikleri bulunmuştur (44).

2.2.1.6. Oral Kontraseptif

Oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda fokal nodüler hiperplazi hepatik hemanjioma ve hepatosellüler adenom gibi benign karaciğer tümörlerinde artış izlenmiştir (45). OKS alan kadınlarda HSK'ya fokal olarak malign transformasyon gösteren hepatik adenom vakaları görölmüştür (46). Hepatik adenomu olan hastalarda HSK gelişimi %5-18 olarak bulunmuştur. Yapılan bazı meta-analiz sonuçlarında 5 yıldan kısa süreli OKS alan kadınlarda HSK riskinde artış görölmemiş, fakat uzun süreli kullanan hastalarda HSK gelişimini 2-20 kat arttırdığı tespit edilmiştir (47).

2.2.1.7. Şistosomiazis

Şistosomiazis endemik olarak Güney Afrika, Asya ve Güney Amerika'da bulunan bulaşıcı trematodtur. İnsanda karsinojen olarak tanımlanmıştır. Tek başına HSK'ya neden olmadığı, fakat HBV ve HCV ile beraber HSK gelişiminde kofaktördür (48).

2.2.1.8. Thorotrast ve Vinil Klorid

Karaciğer malignitelerini ve özellikle HSK riskini arttırmaktadır. Özellikle hepatik anjiyosarkom ön planda olmak üzere karaciğerin diğer malignitelerini vinil klorid ile arttığı tespit edilmiştir (49).

2.2.2. Konağa Bağlı Risk Faktörleri

2.2.2.1. Siroz

HSK hastaların % 80-90'ında siroz olduğu, siroz hastası olanlarında %30-35'inde HSK geliştiği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (50). Sirozlu kişilerde HSK gelişim riski etiyoloji (en sık HCV bağlı kişilerde), sirozun evresi (dekompanse olanlarda en fazla), bölge ve etnik kökene (en sık Asya'lılarda) bağlı olarak değişmektedir (51). Tek başına hereditör hemakromatozis olan hastalarda siroz da gelişmiş ise HSK insidansı yüksektir. Yine siroz ile birlikte trombosit sayısının $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ den az olması, ileri yaş, erkek cinsiyet, özefagus varisinin olması, portal basıncın yüksekliği ve fibroscande karaciğer sertliğinin artışına bağlı olarak HSK riski artmaktadır (52).

2.2.2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) bir alt grubu nonalkolik steatohepatit (NASH) hastalarında siroz gelişmeden HSK riskinin arttığı tespit edilmiştir (53). Bu hastalarda siroz veya HSK gelişmiş ise etiyolojide NASH saptamak zor olmaktadır. Fibrozis olan vakalarda yağlanma tespit etmek güçtür. Bundan dolayı kriptojenik sirozlularda NASH düşündürülen DM, metabolik sendrom ve obezite bulguları görülmüştür. Yapılan bir araştırmada hastalar 3,2 yıl izlendikten sonra NASH nedeniyle siroz olanlarında HSK %12,8'inde gelişmiştir (54). ABD'de NASH görülme sıklığı %3-5'lerde olup azımsanmayacak bir kitle HSK için risk altındadır.

2.2.2.3. Diyabetes Mellitus ve Obezite

2005 yılında yapılan bir meta-analiz sonucunda viral hepatit ve alkol alımı olmayan hastalarda Diyabetes mellitus (DM) ve HSK riski arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada HCV olan DM'lu hastalarda HSK riski %68'dir

(55). DM'lu hastalarda metformin ve tiyazolidin kullanımı HSK gelişimini azaltmıştır. Sülfanilüre ve insülin kullanan hastalarda HSK riskinin arttırdığı gözlemlenmiştir (56).

ABD'de yapılan çalışmada nonspesifik siroz, kronik HBV, kronik HCV ve alkolik karaciğer hastalığı olanlardan DM'nin HSK riskini 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (57).

Obezite birçok kanser için risk faktörü olduğu gibi HSK içinde önemli bir risk faktörü olduğu yapılan meta-analiz sonucunda fazla kilolu (BMI=25-30 kg/m²) ve obezitesi (BMI >30 kg/m²) olan hastalarda sırasıyla rölatif risk 1,17 ve 1,89 olarak bulunmuştur. DM ve obezitenin HSK riskini artırmasında ana neden ikisinin de NAYKH'e neden olmasıdır.

2.2.2.4. Kalıtsal Hastalıklar

Hemakromatozis HFE gen mutasyonu sonucu barsaklardan fazla demir emilimi ile giden otozomal resesif giden kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalarda genel topluma göre HSK gelişim riski yaklaşık 20 kat arttığı gösterilmiştir (58). Yine bu hastalarda ölüm nedeni olarak %45 HSK neden olmaktadır (59). Vücutta demir fazlalığı oluşturan tüm nedenlerden dolayı HSK riski artmıştır (60). Hemakromatozisli hastalara erken tanı konulması flebotomi uygulanması uygun ilaçlar ile HSK, siroz, DM, artrit ve endokrin hastalıklar önlenebilir (61).

Porfiriya enzim eksikliğine bağlı olarak HSK riskini belirgin arttırmaktadır.

Alfa 1 antitripsin bir proteinaz inhibitörü olup çocuklarda karaciğer hastalığının kalıtsal en sık nedenidir. Yine bu hastalıktada HSK riskinin arttığı ispatlanmıştır.

2.2.2.5. Primer Biliyer Siroz

Karaciğerde küçük safra kanallarının kronik inflamasyon ve yıkımı ile karakterize otoimmün granümatöz bir hastalıktır. Hastaların 1/3'ünde siroz gelişir. Primer biliyer siroz (PBS) tanılı hastaların hemen hemen tümünde 3. ve 4. dekatlarında HSK ortaya çıkmaktadır. HSK insidansı % 11 olarak belirlenmiştir (62).

2.2.2.6. Safra Taşı

4 milyondan fazla kişi üzerinde yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonucunda safra taşı olan ve kolesistektomi ameliyatı olan kişilerde HSK riskinde artış

gösterilmiştir. Kolesistektomi olanlarda rölatif risk 1.6 iken safra taşı olanlarda risk 2.5'idir (63).

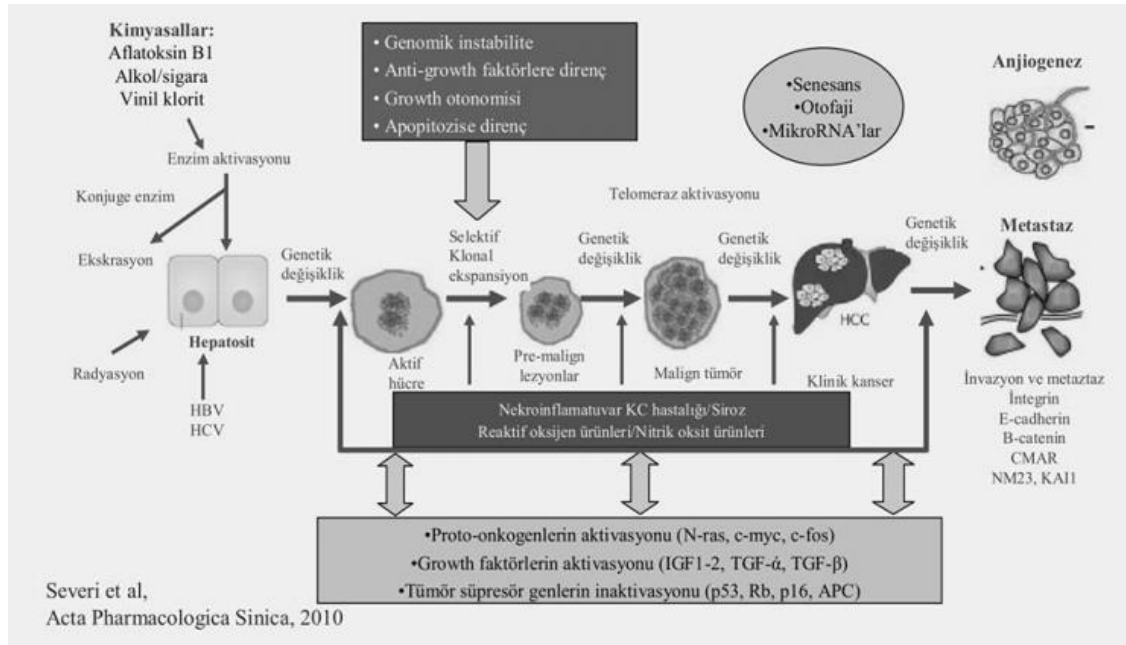
2.2.2.7. Genetik Yatkınlık

HBV ve HCV enfeksiyonu geçiren hastalarda yapılan vaka-kohort çalışmasında ailesinde HSK olanlarda primer karaciğer kanseri gelişme riski yüksek bulunmuştur (64).

2.3. Patofizyoloji

Risk faktörlerinin birini veya birkaçını beraber taşıyan kişilerde yıllar içinde HSK gelişir. Patogeneizde en önemli durum kronik karaciğer hasarı ve hasara yanıt hücresel rejenerasyonun başlamasıdır. Bu rejenerasyon inflamasyon, fibrozis, displastik nodül oluşumu ve HSK gelişimi ile devam eder. HSK karaciğer kök hücrelerinden geliştiği bilinmektedir. Bu hücrelerde kanserleşmede üç temel faktör rol oynar:

- Protoonkogenlerin (N-ras, c-myc, c-fos) aktive olması,
- Growth faktörlerin (IGF1-IGF2, TGF- α , TGF- β aktivasyonu) aktive olması ve
- Tümör supresör genlerin (p53, Rb, p16, APC) baskılanması rol oynamaktadır (65–67).



Şekil 2.2 HSK'da moleküler gelişim süreci

Siroz zemininde gelişen displastik nodüller malign karakter geliştirmiştir. IGF-2 hücre mebranda bir resöptör olup apoptozisin aktive edilmesi anti-apoptotik sitokinlerin elimine edilmesinde rol almaktadır. IGF-2'nin siroz zemininde gelişen HSK hücrelerinde oldukça azaldığı gösterilmiştir (68). Bu displastik nodüllerde DNA mismatch repair geninde değişiklik olması sonucu mikrosatellit instabilite denen tekrarlayan üniteler birikir (69). Bunların yanında birden fazla kromozom anomalileri, çok fazla bölünme sonucu telomerlerin kısalması görülebilmektedir. Kronik inflamasyon ile başlayan hepatosit bölünmelerinde genetik anomaliler oluşur. Her bölünmede kromozom sonlarındaki telomerlerde kısaltmalar gerçekleşir ve zamanla hepatositler bölünemez hale gelirler.

HBV enfeksiyonu olan hastalarda HSK gelişiminde üç temel mekanizma rol oynar:

- Kronik inflamasyonun tetiklediği oksidatif stres faktörleri
- HBV DNA'sının karaciğer hücre DNA'sına entegre olması ve düzenleyici genleri bozarak karsinogenezi başlatması
- HBV'nin X geninin protein aktivitesi ile hücre çoğalmasını artırır ve supresör genlerin aktivasyonunu bozar.

HCV enfeksiyonu ise core peptidi ile hepatosit hücre yenilenmesinde görevli enzimlere bağlanarak ve apoptozu bozarak etki gösterir.

Metabolik sendromlu hastalarda temel mekanizma insülin direnci ve hiperinsülinemi ile hücre içindeki lipid metabolizması bozulur ve proinflamatuvar sitokinler salgılanır. TNF temel sitokin olmak üzere NFkB, JNK, mTOR gibi proonkogenik yolları aktive eder. Diğer bir sitokin olan IL-6 ise anti-apoptotik etki gösterir (70–72).

2.4. Tarama

Tarama testleri serolojik ve radyolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Başlıca tarama testleri AFP ve ultrasonografi (USG) dir. Ek olarak des-gama-karboksi protrombin (DKP), GGT-II ve AFP-L3 gibi tarama testleride mevcuttur. Tarama testi HSK'ya özgü, diğer karaciğer hastalıkları için negatif, erken evrede tanı koyabilmesi, kolay ölçülebilen, hastalık ile beraber artmalı, non invaziv ve hasta ile sağlık personeli tarafından kabul edilebilmelidir.

HSK erken tanı konulup küratif olarak tedavi edilmesi için tümörün 2 cm veya daha küçükken saptanması önemlidir ve bu aşamada tüm tedavi yöntemleri kullanabilir. Bundan dolayı AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) ve EASL (Europa Association for the Study of Liver Disease) tarafından yüksek risk taşıyan hastaların 6-12 ay arayla taranmasını önermişlerdir (73, 74). İzlem aralığı olarak 6 ay-12 ay arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Çin’de 19 bin kişi ile yapılan randomize bir çalışmada USG ve AFP ile hastalar takip edilmiş, kontrol grubuna göre % 37 oranında HSK mortalitesini azaltığı gösterilmiştir (75).

Tablo 2. 1 Takip ve tarama önerilen hasta grupları (AASLD 2003)

Hepatit B Taşıyıcısı Olan (HbsAg +)	Hepatit B Olmayan Siroz Hastaları
Yaş >40, erkek, Asya’lılar	HCV (+)
Yaş >50, kadın Asya’lılar	Alkolik karaciğer sirozu
Tüm sirotik hastalar	Kalıtsal hemakromatozis
Yaş >20 Afrika’lı hastalar,	PBS
Ailede HSK olan tüm yaş grupları	NASH

PBS:Primer biliyer siroz, HCV:Hepatit C virusu, NASH:Nonalkolik steatohepatit HSK:Hepatoselüler karsinom.

USG tarama için duyarlılığı %84, özgüllüğü %90’dır, fakat siroz ve kronik karaciğer hastalarında HSK tanısı koymak zordur. Erken tanı için USG yapanın tecrübesi ve ekipman kalitesine göre değişmektedir. USG hastalar tarafından kabul edilebilir, ucuz, non invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

AFP çok yaygın olarak kullanılan HSK belirteçidir. Fakat tümör büyüklüğü, prognozu ve evresi ile AFP düzeyi uyumlu değildir. Akut HBV, HCV, diğer karaciğer hastalıkları alevlenmeleri, gebelik, gonadal maligniteler, mide barsak kanserlerinde de yükselmektedir. Ayrıca erken aşamada küçük tümör boyutunda AFP düzeyleri normal çıkmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı tarama için yeterli değildir. HSK tanısı için yapılan çalışmalarda riskli kişilerde AFP düzeyinin 500 mcg/L olması tanısaldır (76). Başka bir çalışmalarda ise AFP >20 mcg/L alındığında duyarlık %41-65 özgüllük %80-94’dır (77). AFP >16 mcg/L alındığında duyarlık %60 özgüllük %91, AFP >100 mcg/L alındığında duyarlık %31 özgüllük %99’dır (78). USG ve AFP kombine edildiğinde USG duyarlılığını arttırdığı tespit edilmiştir.

2.5. Tanı

HSK özel belirti ve bulgular vermemesi, karaciğerin geniş fonksiyonel kapasitesi nedeniyle tanı gecikmektedir. Bu yüzden tanı esnasında hastaların çoğu metastatik ve uygun tedaviler için şansını kaybetmiştir (79). Tanı sonrasında vasküler invazyonun olup olmaması, karaciğer hastalığı nedeniyle fonksiyonel kapasitenin kötü olması, tümör büyüklüğünün fazla olması, lenf nodu metastazları ve uzak metastazlarının olması kötü prognoz göstergeleridir (80, 81). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda karaciğerde görülen kitle nodül aksi ispat edilene kadar HSK olduğu düşünülmelidir. Herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan hastalarda hipervasküler özelliği varsa fokal nodüler hiperplazi (FNH) ve hemanjiom dışlandıktan sonra HSK ön planda düşünülmelidir. Takipli olmayan hastalarda yeni saptanan AFP yüksekliği tanı koydurucu olabilmektedir. HSK tanısında;

- Serolojik belirteçler: AFP, des-gama-karboksi protrombin (DKP), AFP-L3, Alfa-1fukosidaz (AFU) Transforming büyüme faktörü-B1 (TGF-B1), mikroRNA miR-21, golgi protein 73 (GP73), vitamin K ile indüklenen protrombin (PIVKA II)
- Biyopsi
- Tüm Batın USG
- Trifazik Multinodal BT
- Trifazik MRG
- Laparoskopik yöntemler kullanılmaktadır (52,82).

2.5.1. Alfa Fetoprotein

Taramada kullanılan serolojik bir belirteç olduğu gibi önceden HSK hastalarının tanısında da kullanılmıştır. Tek başına olmasa da diğer testler ile beraber kullanıldığında tanısal doğruluğu arttırmaktadır. Takiplerde tam yeterli performansı göstermemesinin nedeni olarak sirozlu hastalarda dalgalı seyir göstermesi, akut hepatit alevlenmeleri, karaciğer hastalığının alevlenmesi ve erken evrede yükselmesi gösterilmiştir. AFP'nin normal serum düzeyi 10-20 mcg/L'dir. AFP'nin 20-400 mcg/L olması aktif hepatit, siroz ve yeni geçirilen karaciğer cerrahisi gibi hepatosit rejenerasyonunu göstermektedir. HSK tanısı için 400 mcg/L üstü değerler anlamlı kabul edilebilir.

Kronik karaciğer hastalığı olan kritik hastalarda AFP >500 ng/ml olması kesin HSK olarak değerlendirilmektedir, Fakat AFP değeri düşük kişilerde yapılan taramalar sonucu çok sayıda HSK hastası saptanmıştır (83). Fibrolamellar tip HSK, küçük boyutlu HSK'ların %40 gibi bazı tümörler AFP sekrete etmemektedir. 2005 yılında Avrupa ve Amerika çalışma cemiyetleri (EASL, AASLD) HSK tanısında arteriyal fazda hipervaskülarite ve geç washout tanı kriteri olarak kabul etmiş ve AFP'yi tanısal algoritmadan çıkarmışlardır.

AFP düzeyi tanıda kullanıldığı gibi özellikle cerrahi olarak rezekte edilen ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların prognozunda ve takibinde de kullanılmaktadır. Transplantasyon yapılan hastalarda AFP düzeyinin >1000 mcg/L üzerinde ise hastalığın nüks etme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (84).

AFP ayrıca germ hücreli tümörlerde (over ve testis), mide kolon akciğer kanserlerinde, lenfoma hastalarında ve meme kanserinde yüksek bulunabilmektedir (85).

Tablo 2. 2 HSK'da serolojik belirteçler

Belirteç	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kullanımı
AFP	41.0-65.0	80.0-94.0	Erken tanı
AFP-L3	96.9	92.0	Erken tanı
GP73	76.9	-	Tanı
FC-GP73	90.0	100.0	Tanı
AFU	90.0	97.5	Tanı
AFU+AFP	95.0	100.0	Tanı
TGF-β1	89.5	94.0	Prognoz
miR-21	87.3	92.0	Tanı

AFP:Alfa-feto protein, DKP:Des-gama-karboksi protrombin, AFU:Alfa-1fukosidaz TGF-β1:Transforming büyüme faktörü-B1, miR-21:mikroRNA, GP-73:Golgi protein 73.

2.5.2. Tanıda Görüntülemenin Rolü

Görüntüleme primer karaciğer tümörlerinin tiplendirilmesi ve evrelemede rol almaktadır. Dinamik görüntüleme yöntemleriyle ilk tanısal bulgular 2001 yılında kılavuzlara girmiştir. Bu teknikler HSK'daki özgün damar yapısındaki vasküler fazları temel alır. Tipik bulgu arterial fazda hipervaskülarite, venöz ve/veya geç fazda washout göstermesidir.

2.5.2.1. Ultrasonografi

USG genelde kronik hepatit ve sirozu olanlarda tarama amaçlı kullanılır. USG tanı için duyarlılığı %78, özgüllüğü %89'dur. Heterojen parankimde lezyonları saptamada yetersiz kalmaktadır. Kontrastlı USG yapılırsa duyarlılık artmaktadır (86).

Yapılan çalışmalar sonucu tümör boyutu arttıkça USG 'nin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Çapı 1 cm'den küçük tümörlerde duyarlılığı %42 iken tümör büyüklüğü arttıkça duyarlılığı %95'e kadar çıkmaktadır (87, 88).

2.5.2.2. Bilgisayarlı Tomografi

Genelde daha önce USG'de tespit edilen bir anormalliğin netleştirmek için kullanılır. Duyarlılık %83, özgüllük %92'dir. Standart olarak kontrastsız, arterial, portal venöz ve ekilibrium fazlarından oluşan multifazik değerlendirme yapılır. Tümör boyutu küçüldükçe doğru teşhis koyma oranı azalır, bu durumlarda sarmal BT ve kontrast olarak lipiodol kullanılarak duyarlılık arttırılmaya çalışılır (89, 90).

2.5.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans (MR)'da nefrotoksik kontrastlar ve radyasyon kullanılmadan daha net görüntüler elde edilebilmektedir. T2'de yüksek yoğunluk ve T1'de düşük yoğunluklu görüntüler ile ayırım yapılır. Duyarlılığı %86 özgüllüğü %89'dur. Fakat gadoksetin asit ve diffüzyon görüntüleri ile duyarlılığı arttırılabilir (91). Tümör çapı arttıkça sensitivitesi artmaktadır. 2cm'den küçük kitlelerde %30 sensitivitesi varken büyük kitlelerde %95'e kadar çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda MRG'nin BT göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Karaciğerin en sık görülen vasküler patolojisi hemanjiom tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir.

2.5.3. Tanıda Biyopsinin Rolü

Karaciğerdeki premalign nodüllere perkütan biyopsiler görüntüleme ile tipik bulgu vermeyen, hipovasküler olan ve biyopsi sonucu hastanın tedavi ve yönetimini değiştirecek ise düşünülmelidir (92, 93). Biyopsi yaparken kanama riski, tümörün yeri ve biyopsi traktı boyunca tümör ekimi gibi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalı ve bu riskin %1,6-5 arasında olduğu unutulmamalıdır. Başka çalışmalarda doğru tanı

alan küratif cerrahi yapılabilen HSK hastalarında ince iğne aspirasyon biyopsisinin komplikasyonsuz yapılabilceği gösterilmiştir (94).

Karaciğerdeki k     lezyonlardan alınan biyopsiler deneyim seviyesi yüksek patologlar tarafından değerlendirilmelidir. HSK tanısı için karaciğer biyopsisinin sensitivitesi %70-90'dır. 1-2 cm aralığındaki nodüllerde stromal invazyon görünmesi gibi engellerden dolayı erken HSK ile yüksek dereceli displastik nodül ayrımı yapılamayabilir. Yapılan çalışmalarda küçük tümörlerde ilk biyopsiler ile tanı şansı %60 civarındadır. Bu yüzden negatif biyopsiler tanıyı ekarte ettirmez. Radyolojik görüntüleme ile beraber yapılan biyopsilerde sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksektir. HSK negatif çıkması durumunda 3-6 ay ara ile hastalar yakından USG ve/veya BT ile değerlendirilerek nodül kaybolması, büyümesi, HSK dönüşmesi, göz önünde bulundurulurak takip edilmelidir. Nod lde değişiklikler saptanması durumundan tekrar biyopsi planlanmalıdır (95).

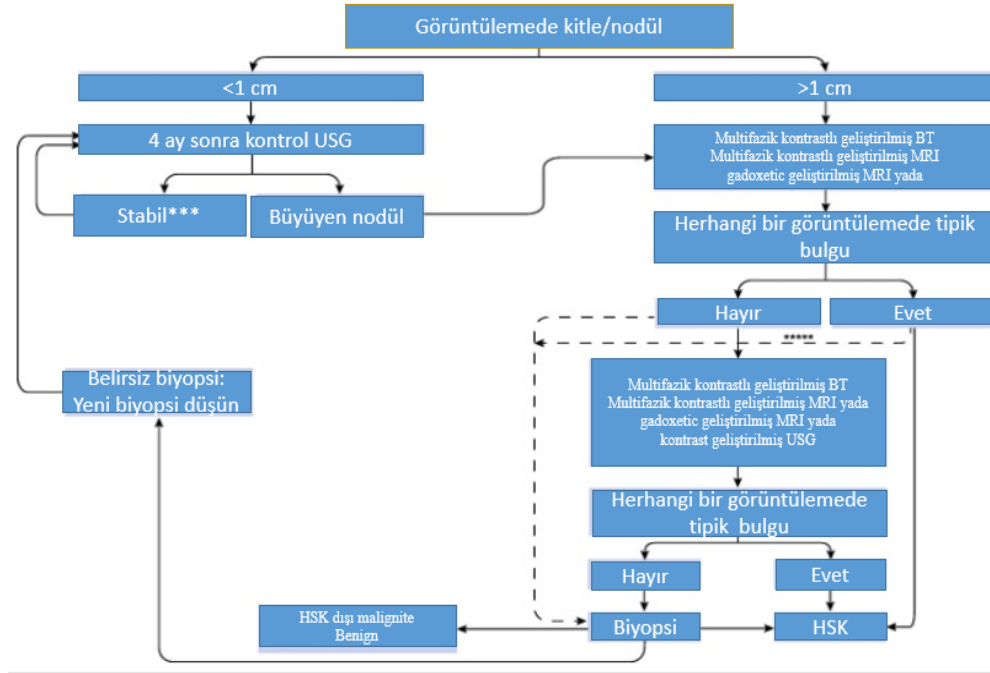
Histolojik olarak HSK iyi diferansiye tipten anaplastik kötü diferansiye lezyonlara kadar değişkenlik gösterebilir. Kitle büyüdükçe santral nekroz görülme ihtimali artmaktadır. Fibrolamellar tip diye bilinen HSK'nın bir çeşidi olup daha çok genç yaşta ve altta yatan bir karaciğer hastalığı olmadan görülmektedir. Tüm HSK'ların %1'ini oluşturur.

2.5.4. Tanıda Amerikan Karaciğer Hastalıkları  alışma Grubu (AASLD) Kılavuzu

Taramalarda veya rastgele saptanan 1 cm'den küçük nodülleri 3-6 ay aralıklı USG ile izlenmesi, 2 yılda nodülde büyüme yok ise rutin taramaya geçilebilir. Sirotik karaciğerde tespit edilen 1 cm'den büyük nodüllerden BT ve/veya MRG ile yapılan radyolojik görüntüleme de lezyonun hipervaskülarite olması, portal venöz fazda washout paterninde görünüm saptanırsa HSK lehine değerlendirilir. Görüntü tipik değilse yapılmayan diğer radyolojik görüntüleme yapılmalıdır (73).

Görüntüleme sonucunda tipik görüntü varsa HSK tanısı kesindir. Yine beraberinde yüksek AFP >200 ng/ml varsa biyopsi yapmaya gerek yoktur. Karakteristik radyolojik bulgu yoksa ve karaciğer sirotik değilse biyopsi önerilmektedir (73).

2.5.5. Tanıda Avrupa Birliği Karaciğer Çalışma Grubu (EASL) Kılavuzu



Şekil 2.3 EASL kılavuzundaki tanı algoritması (97)

2018'deki yapılan yayına göre 1cm'den küçük nodüller 4 ayda bir USG ile izlenmeli, nodülde büyüme olması durumunda nodülün büyüklüğüne göre ek inceleme yapılmalıdır. Nodül boyutu 1 cm'den büyük ise radyolojik görüntüleme yapılmalı ve patognomonik görünüm yoksa biyopsi önerilmelidir. Biyopsi sonucu negatif gelirse hasta 4 aylık periyotlar ile tekrar USG ile izlenmeli nodülde değişiklik olması durumunda tekrardan biyopsi planlanmalıdır (97).

İlk radyolojik görüntüleme tekniğinde tanı alamayan hasta alternatif diğer görüntüleme yöntemi ile değerlendirilir veya takip programına alınır. Displastik nodüller genelde sabit olarak kalırlar, fakat büyüyen ve kapsül oluşturan lezyonlar HSK olarak değerlendirilebilir. Büyümeyen nodüller bile yakın takip programına alınmalı bu nodüllerin premalign olduğu unutulmamalıdır (97).

2.6. Hepatosellüler Karsinomda Klinik

Genelde belirgin bulgu ortaya çıkmaz. Ortaya çıkan belirtiler ise tanı koydurucu olmadığından dolayı tanı gecikmektedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda HSK'nın klinik bulguları genelde benzerdir. Karaciğere yerleşen tümör parankimin büyük bölümünü harap etmeden karaciğer bunu tolere edeceği için fonksiyonları belirgin bozulmaz. Örnek olarak sarılık geç zamanlarda görülür. Siroz hastasında

dekompanseasyon belirtilerinin gelişmesi (asit, sarılık, varis kanaması ve ensefalopati) durumunda HSK'dan şüphelenilmelidir. Dekompansasyon durumu genelde tümörün hepatik ve/veya portal vene invazyonu ile ilişkilidir (98).

HSK gelişim riski olan bölgedeki riskli hastalar tarama programında olmalıdırlar. Ani olarak gelişen karın ağrısı, asit, hepatomegali, kilo kaybı gibi durumlarda HSK tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 2. 3 HSK'da en sık görülen semptomlar ve fizik muayene bulguları

Semptomlar	Sıklık (%)	Fizik muayene bulguları	Sıklık(%)
Epigastrik ve hipokondriumda ağrı	59-95	Asit	35-60
Kilo kaybı	35-70	Hepatomegali	55-98
Karında şişlik	30-45	Splenomegali	30-40
Halsizlik güçsüzlük	20-55	Sarılık	5-35
Spesifik olmayan GİS semptomları	25-30	Zayıflama	25-40
Sarılık	5-25	Ateş	10-55
		Hepatik üfürüm	5-25

Daha az görülen diğer semptomlar ise doygunluk, iştah kaybı, yemek sonrası şişkinlik ve kabızlıktır. Sarılık başlangıçta nadirdir, olursa bir obstrüksiyona sekonder gelişir. Bazen rüptüre bağlı olarak periton içine kanama olur hematokrit değerlerinde düşme ve akut batın tablosunu taklit eden karın ağrısı olabilir. Kemik metastazlarına bağlı olarak kemik ağrıları ve vertebralarda çökme fraktürü sonrasında parapleji görülmektedir. Akciğer metastazlarına bağlı dispne görülmektedir.

Erken dönemde sadece siroz bulguları varken, geç dönemde karaciğer dokusunda büyüme, düzensizlik, sertlik ve hassasiyet görülür. Asit başlangıçta genelde vardır. Peritoneal metastaza veya vasküler invazyona sekonder asit düzeyinde ani artmalar ve değişiklikler görülebilmektedir (99).

Hastaların bir kısmında paraneoplastik sendromlar görülebilmektedir. Eritrositoz, anemi, hipoglisemi, hiperkalsemi ve diare sendromu en sık görülenleridir. (22).

HSK'lı hastaların laboratuvar değerleri spesifik değildir. En çok trombositopeni, albümin düşüklüğü, hiperbilirubinemi ve anemi görülmektedir.

Otopsilerde siroz zemininde gelişen HSK'lı hastaların %30'unda siroz olmayan hastaların ise % 70'inde uzak metastaz olduğu saptanmıştır (22). %10-20 hastada tanı

esnasında metastaz görülmektedir. HSK en sık akciğer, karın içi lenf nodlarına, kemiğe, sürrenal ve beyine metastaz yapmaktadır (100).

2.7. Evreleme

HSK'lı hastalarda evreleme tedavinin ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Diğer tümörlerden farklı olarak HSK' da prognoz değerlendirmesi yapabilmesi kronik karaciğer hastalığının eşlik etmesinden dolayı komplike olmaktadır.

Evreleme yapılabilmesi için tümörün büyüklüğü, nodüllerin sayısı, damar invazyonunun varlığı, karaciğer dışına yayılımının olması, siroz hastalığının evresi (Child Pugh evrelemesi) ve kansere bağlı semptom varlığı (ECOG) gibi prognostik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (101,102).

HSK için birkaç adet evreleme sistemi yapılmıştır. Evreleme sistemlerinden hangisinin prognozu belirlemede en iyi olduğu konusunda görüş birliği yoktur (103–105). Bunlar; TNM, Chinese Universty Prognostic Index (CUPI), Canser of the Liver Italian Program (CLIP) skoru, Fransız Klasifikasyonu, The Barcelona Clinic Liver Canser (BCLC), Okuda, The Japan İntegrated Staging (JIS)'dir. En sık olarak kullanılanları BLCL, CLIP, Okuda ve TNM'dir. TNM cerrahi sonuçları değerlendirmek için, Okuda, BCLC ve CLIP ise karaciğer fonksiyonu kötü vakalarda prognoz açısından daha yararlıdır (106).

Amerika Hepato Pankreato Biliyer Derneği (AHPBA) her hastaya göre evreleme sistemi seçilmesini önermektedir. Cerrahi uygulanacak hastalarda TNM, cerrahi düşünülmeyen hastalarda BLCL kullanılmasını önermiştir (107).

2.7.1. TNM Evreleme Sistemi

Bu evreleme sistemi The American Joint Committe on Cancer (AJCC) tarafından 2010 yılında yeniden yazılmıştır (108). Bu sistem tümör sayısı, büyüklüğü, damar invazyonu ve uzak metastazları dikkate almaktadır. Altta yatan karaciğer hastalığının durumu dikkate alınmaz. TNM sistemi karaciğer rezeksiyonu yapılan ve transplantasyon uygulanan hastalarda prognostik değerleri doğrulanmış tek evreleme sistemidir (109).

Tablo 2.4 TNM evreleme sistemi

Tümör Büyüklüğü (T)			
Tx	Tümör değerlendirilemiyor		
T0	Tümör kanıtı yok		
T1	Soliter tümör vasküler invazyon yok		
T2	Soliter tümör vasküler invazyon var veya <5 cm multipl tümörler		
T3a	>5 cm multipl tümörler		
T3b	Portal veya Hepatik venin dallarını tutan soliter veya multipl tümör		
T4	Komşu organ veya visseral peritonun doğrudan invazyonu		
Lenf Nodu (N)			
Nx	Lenf nodu metastazı değerlendirilemiyor		
N0	Lenf nodu metastazı yok		
N1	Lenf nodu metastazı var		
Uzak Metastaz			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Anatomik Evreleme			
Evre1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3A	T3a	N0	M0
Evre 3B	T3b	N0	M0
Evre 3C	T4	N0	M0
Evre 4A	Herhangi bir T	N1	M0
Evre 4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7.2. BCLC Evreleme Sistemi

Alt gruplarına göre tedavi önerileri olan tek evreleme sistemidir. Bu evreleme sisteminde karaciğerin fonksiyonel durumu, hastanın ECOG ve tümörün durumu hakkında verdiği bilgilerin yanında yapılan randomize ve kohort çalışmaları sonucunda varılan tedavi sonuçları da yer almaktadır (110, 111). HSK prognozu ile yeni gelişmelerin dahil edilmesi nedeniyle halen gelişmekte olan bir sistemdir. Bu sistem hastaları 0, A, B, C ve D olarak 5 evrede incelemektedir.

Tablo 2. 5 ECOG performans skalası

ECOG PS	Açıklama
0	Tam olarak aktif, hastalık öncesindeki gibi
1	Zorlu fiziksel aktiviteleri kısıtlama yaşıyor ayakta ve hafif işleri yapıyor
2	Ayakta ve kendi öz bakımını yapıyor ve gündüz saatlerinin yarıdan fazlasında ayakta
3	Kendi öz bakımını yapamıyor ve günlük saatlerin yarısından fazlasında yatakta geçiriyor
4	Kendi bakımını yapamıyor veya yatağa bağımlı

Tablo 2. 6 BLCL evreleme sistemi

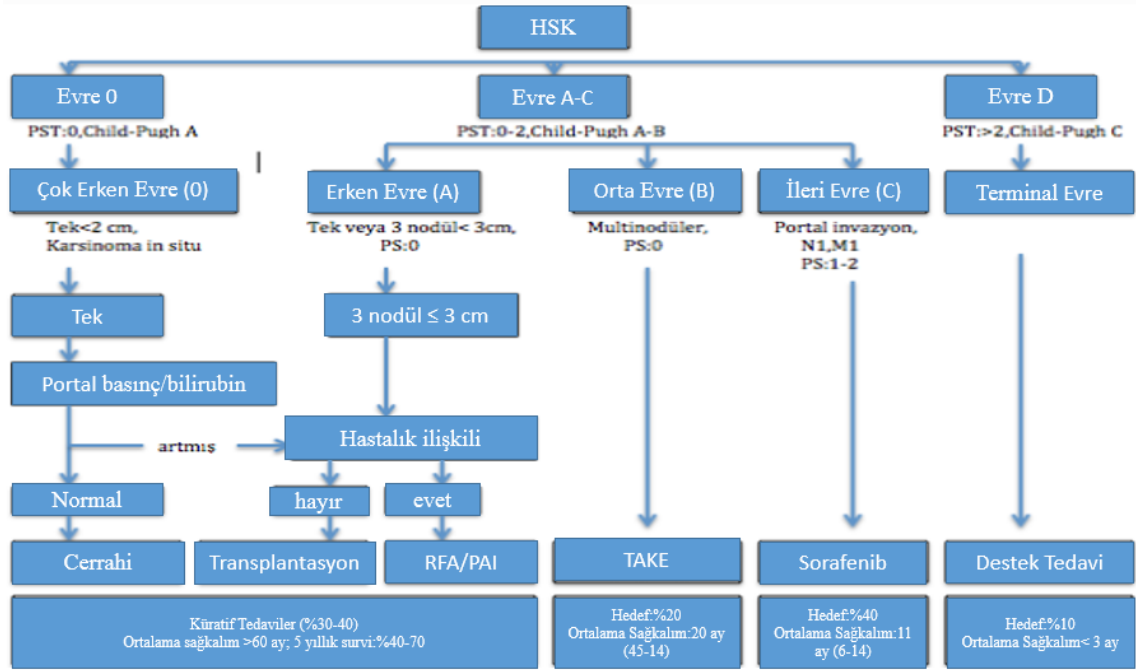
BLCL evresi	ECOG	Tümörün durumu	Karaciğer fonksiyonel durumu
Evre 0 Çok erken HSK	0	Tek ≤ 2 cm	Child Pugh A
Evre A erken HSK			
A1	0	Tek	Portal HT yok. Bil.normal
A2	0	Tek	Portal HT var. Bil. normal
A3	0	Tek	Portal HT var. Bil. yüksek
A4	0	3 tümör <3 cm	Child Pugh A-B
Evre B orta HSK	0	Geniş multinodüler	Child Pugh A-B
Evre C ileri HSK	1-2	Vasküler invazyon	Child Pugh A-B
Evre D son dönem HSK	3-4	Herhangi biri	Child Pugh C

ECOG: Performans durum skorlaması

2.8. Tedavi

Hastaların tedavisi hastanın tanı anındaki evresine, karaciğer fonksiyonuna ve performans durumuna göre yapılmalıdır. Temel amaç hayatta kalma süresini arttırmak ve yaşam kalitesini üst düzeyde tutmaktır. Bilinen en iyi tedavi şekli cerrahidir. Hastaların çoğu tanı aşamasında cerrahi için gerekli koşulları sağlayamamaktadır. Tedavi şekli temel olarak BCLC evrelemesine göre yapılmaktadır. HSK'lı hastalarda tedavi kararı hepatolog, onkolog, cerrah, radyolog ve patoloji tarafından multidisipliner

yaklaşım ile kılavuzlar eşliğinde hastanın durumu, ekip ve maliyet göz önüne alınarak verilmelidir. Nakil, cerrahi, ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve tirozin kinaz inhibitör olan ilaçlar sağkalımı arttıran tedavilerdendir (112–117). Arterial kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon tümör üzerinde etkisi görülmüş fakat sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Sistemik olarak verilen kemoterapinin (KT) toksisitesi fazla ve sağkalıma katkısı yoktur. AASLD kılavuzuna göre tam kür sağlayabilen tedaviler cerrahi, transplantasyon ve ablasyondur.



Şekil 2.4 BCLC evreleme sistemine göre tedavi seçenekleri

2.8.1. Küratif Tedavi Yöntemleri

2.8.1.1. Karaciğer Rezeksiyonu

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve takip programlarının yaygınlaşması ile HSK'lı hastalar erken aşamada tanı alması kolaylaşmış ve cerrahi tedavi küratif bir seçenek olmuştur. Yine hastaların %5-15'inde siroz zemini bulunmamaktadır ve bu hastalarda majör rezeksiyonlar uygulanmakta ve iyi tolere edilebilmektedir.

Lokalize T1-3N0M0 HSK hastalarında küratif parsiyel hepatektomi en iyi tedavi seçeneğidir. Tüm gelişmelere rağmen HSK tanısı konan hastaların ancak %30'una rezeksiyon yapılabilir. Karaciğer içinde sınırlı, tek, vasküler invazyon yapmamış, portal hipertansiyonu olmayan, sirotik olmayan ve sirotik hastalarda

karaciğer fonksiyonları korunmuş ise cerrahi tedaviye en uygun HSK hastalarıdır (BCLC, evre 0-evre A). Multifokal tümörlerde cerrahi kontraendike değildir fakat postoperatif nüks ve karaciğer yetmezliği riskinin yüksek olması nedeniyle tercih edilmemektedir. İyi seçilen hastalarda 5 yıllık sağkalımı %90'ların üstündedir. Nonsirotik ve sirotik olup cerrahi sonrası dekompanzasyon gelişmeyen kişilerde 5 yıllık sağkalım %70 üstünde, dekompanse olan sirotik kişilerde 5 yıllık sağkalım %50'nin altındadır (118, 119).

Güvenli bir cerrahi için rezeksiyon sonrasında geriye sağlam karaciğer dokusunun en az %35-40'ı kalmalıdır. Child-Pugh B ve C hastalar portal hipertansiyonu belirgin olanlar cerrahi için uygun değildir. Cerrahi tedavi seçiminde kullanılan Child-Pugh evrelemesi tek başına postoperatif karaciğer yetmezliğini değerlendirmede yetersiz kabul edilmiş, yapılan çalışmalarda serum bilirubin değerlerinin normal olması ve hepatik portal ven basıncının 10 mm Hg'nin altında olması karaciğer yetmezliği risk değerlendirilmesinde en iyi göstergidir (120).

Tümör boyutu <5 cm ise majör cerrahi yapılır. Majör rezeksiyonda: tamamen temizleme, tutulan portal venlerin dalları ile beraber eksize edilmesi ve nüks oranlarının düşük olması gibi avantajları vardır. Tümör boyutu >5 cm ise minör rezeksiyon yapılır. Avantajı karaciğer yetmezliğinin önlenmesi ve rezervin korunmasıdır. Rezeksiyondan sonra mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli neden karaciğer yetmezliğinin gelişmesidir. Sağ lob rezeksiyonunda sol loba göre daha yüksek oranda karaciğer yetmezliği tespit edilmiştir (121, 122).

Rekürrens riskinin primer belirleyicisi damar invazyonu olduğundan, karaciğerdeki büyük tümörler ile küçük tümörlerin rekürrens riski benzerdir. Bundan dolayı tümör boyutu ve sayısı tam anlamıyla cerrahiye engel değildir. Ancak primer tümör büyüklüğü 5 cm'den küçük ise rezeksiyonun başarı şansı yüksektir. Primer tümörün cerrahi öncesinde invazyon yapmış olması ve yeni tümörler oluşmuş ise rekürrens riski bu hastalarda 5 yılda %70'in üstündedir. Nüks eden tümörlerin çoğu cerrahiden sonraki ilk 3 yıl içinde olmakta ve bunu azaltacak adjuvan veya neoadjuvan bir tedavi seçeneği bulunamamıştır. Nüks tümörlerde lezyon tek ise tekrar cerrahi denenebilir fakat genelde multifokal olarak kendilerini göstermektedirler. Bu tümörler için öncelikli olarak nakil seçeneği değerlendirilmelidir (123, 124).

2.8.1.2. Karaciğer Transplantasyonu

HSK tanısı alan hastalarda kronik karaciğer hastalığının ilerlemiş olmasından ve bu hastalara küratif rezeksiyon yapılamadığından dolayı kalıcı tedavi olarak karaciğer transplantasyonu yapılmaya başlanmıştır. Teorik olarak karaciğer nakli hem tümör için hemde altta yatan karaciğer hastalığı için küratif bir tedavi seçeneğidir. İlk zamanlarda kime ne zaman nakil yapılacağı belirlenememiş sonrasında geliştirilen Milan kriterleri kullanılmaya başlanmıştır. Uzun yıllar boyunca bu kriterlere bağlı kalınarak yapılan nakiller sonucunda hastalıksız sağkalım yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu kriterlere göre seçilen hastalara yapılan nakiller üzerinde yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım %70 ve 5 yıllık nüks oranı %10 olarak tespit edilmiştir. Bu başarıdan dolayı Milan kriterleri BCLC evrelemesine entegre edilmiştir. Aynı zamanda Amerika Ulusal Organ Nakli Birimi (UNOS) tarafından nakil öncesinde değerlendirme ve evrelemede kullanılması önerilmiştir.

Milan Kriterleri

- a.) Karaciğer rezeksiyonu için uygun olmayan hastalar
- b.) <5 cm tek lezyon veya <3 cm en fazla 3 lezyon
- c.) Damar invazyonu olmayan
- d.) Tümör lenf nodlarına, akciğer, kemik, abdominal organları ve ekstrahepatik organlara yayılımı olmamalı.

Zamanla nakillerde başarı ve deneyimin artması ile Milan kriterleri yerine daha genişletilmiş San Francisco kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (125–127).

San Francisco Kriterleri

- a.) <6,5 cm bir adet lezyon
- b.) En büyük olanı $\leq 4,5$ cm 3 adet veya daha az lezyon
- c.) Tüm lezyon boyutları toplamı <8 cm ve vasküler tutulum olmaması

Tüm dünyada tanı sonrasında organ bağıışı yeterli düzeyde olmadığı için hastaların bekleme süreleri uzamaktadır. Tanıdan sonraki 12 aylık süre içerisinde herhangi bir nedenden dolayı nakil yapılamayan HSK'lı hastaların %25'inde hastalık evresinde ilerleme görülmektedir (128). Hastanın karaciğer nakli olması için öngörülen süre 6 ayı geçeceği düşünülüyorsa radyofrekans ablasyon, TAKE, alkol enjeksiyonu gibi lokal ablatif tedavilerin yapılması önerilmektedir (129,130). Bekleme süresi 7 ayı geçeceği düşünülen hastalarda canlı donörü varsa bu hastalara nakil yapılması önerilmiş ve bu hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisinin %50-70'lere kadar arttığı gösterilmiştir.

2.8.1.3. Perkütan Lokal Ablasyon Tedavileri

Karaciğer nakli ve cerrahi rezeksiyon için gerekli yeterliliği sağlamayan erken evredeki HSK'lı hastalarda ve nakil için listede beklemede olan hastalar için seçilecek bir tedavidir. Saptanan tümör dokusu içine asetik asit, etanol gibi kimyasal ajan verilmesi veya radyofrekans (RF), mikrodalga ablasyon (MDA) kriyoterapi ve lazer ile sıcaklık uygulanmasına dayanan bir tedavi seçeneğidir.

3 cm'den büyük tümör içine alkolün tam olarak yayılamaması septalardan difüzyonunun yavaş olması nedeniyle bazen işlem tekrarı gerekebilmektedir. Etanol karaciğerin sağlam dokusuna zarar vermemesi, ucuz ve kolay olması, tekrar yapılabilir olması nedeniyle avantajlıdır. İşlem sonrasında tümörün iğne traktı boyunca ekim riski düşüktür.

RF bu grup tedaviler içinde ilk seçilecek tedavi yöntemidir (131). Tedaviden 1 ay sonrasında çekilecek dinamik karaciğer tomografisi ile tedavi cevabı değerlendirilir. 2 cm 'in altındaki tümörlerde etanol ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar görülürken daha büyük tümörlerde etanolden daha etkili olduğu gösterilmiştir. RFA tümöral lezyonlarda tam nekroz başarısı <3 cm lezyonlarda %90, 3,1-5 cm'lik lezyonlarda %71, $\geq 5,1$ cm'lik lezyonlarda %6'dır. Dezavantajları ise %10 oranında komplikasyon riski (karaciğer enfarktı, peritoneal kanama, plevral efüzyon, karaciğer absesi, tümör lizis sendromu ve % 0.3 oranında RFA'ya bağlı mortalite) ve maliyetinin yüksek olmasıdır (132–134). Subkapsüler yerleşimli peritona ve visseral organlara yakın kötü diferansiye olan tümörlerde RFA uygulanması uygun değildir. 2 cm'den küçük tümörlerde 5 yıllık sağkalımı %70'lerde olduğu için cerrahi rezeksiyonla benzer sonuçlar gösterilmiştir.

2.8.2. Non-Küratif Tedavi Yöntemleri

2.8.2.1. Transarterial Embolizasyon ve Kemoembolizasyon

Cerrahi ya da nakil için uygun olmayan, karaciğer dışına ya da vasküler invazyonu olmayan, perkutan tedavilerin uygulanamadığı hastalarda özellikle büyük boyutlu 4'ten fazla tümörü olanlarda tercih edilmelidir. Ayrıca karaciğer transplantasyonuna hazırlamak ve bekleme listesindeyken progresyonu önlemek ve diğer tedavilerin desteklenmesi amacıyla yapılabilir. Tümörü kanlandıran arterin oklüze edilmesi ve nekroz işleminin sağlanmasına transarterial embolizasyon (TAE), işlemde kemoterapotik ilaçların kullanılması ve arter içine enjekte edilmesi işlemine transarterial

kemoembolizasyon (TAKE) denilmektedir. Karaciğer parankimi daha çok portal venden (%75) kanlanırken HSK %90 ve daha çok hepatik arterden kanlanmaktadır (135). Kanlanmadaki bu temel fark sayesinde normal karaciğer dokusuna hasar vermeden TAKE işlemi yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda TAE ve TAKE işleminin sağkalım açısından benzer özellikte olduğu saptanmıştır (136).

TAKE işleminde kullanılan kemoterapotik ve lipiodol ilaç taşıyıcı ve embolizan etkisi ile tümör dokusunda iskemi ve nekroz yapmaktadır. Kemoterapotik ilaç lipiodolden yavaş yavaş ayrılır tümör içerisinde uzun bir süre kalarak yüksek konsantrasyona ulaşarak etkisini gösterir (137). Yeni ilaçlara göre lipiodol hızlı salınmakta ve kan dolaşımına geçişi arttırmaktadır. Bu dezavantajından dolayı daha yavaş salınımlı mikropartiküller (drug-eluting bead, biocompatibles vs.) geliştirilmiştir. Kemoterapotik ilaç olarak daha çok doksorubisin, mitomisin C ve sisplatin kullanılmaktadır. Her seansta 2 ml mikropartiküle 75 mg doksorubisin eklenerek maksimum 150 mg doksorubisin verilebilmektedir.

TAKE tedavisi için uygun olan hastalar

- a.) BCLC intermediate evre HSK
- b.) ECOG 0
- c.) Child Pugh A-B
- d.) 3'den fazla tümör odağı
- e.) Makrovasküler invazyon olmayan
- f.) 5 cm'den büyük tümör
- g.) Asemptomatik
- h.) Karaciğer dışı metastaz olmayan

TAKE tedavisi için kontraendikasyonlar

- a.) Karaciğerin %50-70'inden fazla kaplayan büyük tümörler
- b.) Dekompanse siroz varlığı, sarılık, dirençli asit, hepatorenal sendrom ve ensefalopati
- c.) Teknik olarak AV şant veya fistül olması
- d.) Renal yezmezlik
- e.) Azalmış portal ven akımı

TAKE uygulanan HSK'lı hastaların %2'sinden daha azında tedaviye tam cevap alınabilmektedir. Hastaların çoğunda tümörün beslenmesi azalır fakat zaman içinde kanlanmasını tekrardan kazanır ve büyür ancak işlem öncesine göre daha yavaş olur, beklenen yaşam süresi hastaların %20-60'ında kesin olarak uzar (138,139).

İşlem sonrasında sık olarak postembolizasyon sendromu olarak bilinen karın ağrısı, bulantı ve kusma görülmektedir. 39°C'yi geçmeyen ateş birkaç hafta içinde düzelir. Hidrasyon, ağrı kesici, ateş düşürücü ve antiemetik verilebilir. Karaciğer enzimlerinde hafif orta düzeyde artma olabilir ancak birkaç hafta içinde düzelir (140). İşlem sonrası değerlendirme için genelde 4 hafta sonra dinamik karaciğer BT veya MR

ile değerlendirme yapılmalıdır. Rezidü tümör dokusu varsa işlem 4-8 hafta sonra karaciğer enzimleri normale tekrarlanabilir. İki seans sonunda hala tümör dokusu varsa tekrardan işlem yapılması önerilmemektedir (139,141–147).

2.8.2.2. Transarterial Radyoembolizasyon (TARE)

Hepatik arter içerisine iyodin-131 veya yttrium-90 yüklenmiş mikrokürelerin enjekte edilmesi ve tümör dokusunun içeriden radyasyona maruz bırakmayı amaçlayan bir işlemdir. Avantajlı tarafı mikroembolizasyon yapmasıdır. Bu sayede portal ven trombozu olan hastalarda da kullanılabilir. İşlem sonrası radyasyon embolize edilen tümörün dışındaki sağlam dokulara dağılır. İşlem öncesi SPECT-BT ile şant değerlendirilmesi yapılmalıdır. TAKE yapılacak hastalara ek yarar sağlamamaktadır (139, 144, 148).

2.8.3. Sistemik Tedaviler

Son evre, opere edilemeyen ve cerrahi dışı lokal tedaviler için uygun olmayan HSK'lı hastalara sistemik kemoterapiler uygulanmaktadır. Hastaların %80'den fazlası ilk tanı anında evre 4 hastalığı vardır.

2.8.3.1. Sitotoksik Kemoterapi

Hastalar tanı anında genellikle lezyon sayısının fazlalığı, büyüklüğü, altta yatan siroz hastalığı nedeniyle cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve lokal tedaviler için uygun değildir.

Siroz hastalığında gerek kemoterapotiklerin metabolize olmasının zor olması ve toksisitesinin artması gerek immun sistemin baskılı olması nedeniyle sistemik KT'lerin kullanılması zor olmaktadır. Sistemik kemoterapi, destek tedavisi ile karşılaştırıldığında genel sağkalım üzerine belirgin katkı sağlamamıştır (149). Bunun nedeni HSK'un KT direnç geni [çoklu ilaç direnç geni (MDR-1)] üreten bir kanser türü olmasıdır. Birçok tedavi kılavuzunda sistemik KT önerilmemektedir. En çok denenen ajan doksorubisindir (150).

Ulusal Kapsamlı Kanser ağı (NCCN) ve Kore Kanser çalışma grubu hedefe yönelik ajanların başarısız olduğu ECOG performansı ve karaciğer fonksiyonlar iyi olan hastalara sistemik KT verilmesini önermektedir (151).

2.8.3.2. Hedefe Yönelik Tedaviler

2.8.3.2.1. Sorafenib

VGEFR 1-2-3, B-Raf, PDGFR- β c-Kit ve Raf-1 reseptörlerine üzerinde etki göstererek antianjiogenezi ve proapoptozu baskılayan bir kinaz inhibitörüdür. Yapılan çalışmalar ile HSK üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (115,152). SHARP çalışmasında kontrol grubuna göre genel sağkalım süresi sorafenib alan hastalarda 10,7 ay, kontrol grubunda ise 7,9 ay saptanmıştır. Asya Pasifik Çalışmasında SHARP ile benzer sonuçlar görülmüş genel sağkalım sorafenib alanlarda 6,5 ay iken kontrol grubunda 1,4 ay olduğu görülmüştür.

EASL uzman görüşü olarak sorafenib'in sistemik standart kemoterapotik ajan olarak kullanılmasını önermektedir. Karaciğer fonksiyonları korunmuş Child Pugh A ileri evre lokal tedavilere cevap vermeyen hastalara verilir. Dekompanse olmayan Child Pugh B hastalarına net öneriler olmamasına rağmen progresyon olana kadar verilmesi öneriliyor (153,154). Erken evreler için lokal ablasyon cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak, orta evreler için kemoembolizasyonla beraber, son evrede sistemik KT ile beraber ve Child Pugh B hastalarında başlangıç tedavisi olarak kullanılması için çalışmalar devam etmektedir.

Sorafenib yan etkileri, el ayak sendromu (%8), HT (%2), karın ağrısı (%2) ve ishaldir (%8). Cerrahi ve transplantasyon yapılamayan, lokal hastalığı olduğu halde ECOG ve komorbiditesinden dolayı cerrahi yapılamayan ve metastazı olduğu halde karaciğer fonksiyonları iyi olan hastalara sorafenib önerilmektedir (155).

2.8.3.2.2. Regorafenib

Antiproliferatif, antianjiogenezi etkileri olan multikinaz inhibitörüdür. Sorafenibe tolerans gösteremeyen veya alerjik durumlardan dolayı kullanamayan ECOG 0-1 ve Child Pugh A olan hastaların sağkalımını %37 oranında uzattığı gösterilmiştir. Faz 3 RESORCE çalışmasında sorafenib ile progrese olan HSK'lı hastalara regorafenib verilmiş ve ortalama sağkalım 10,6 aya karşılık 7,8 ay olarak anlamlı bulunmuştur (117).

2.8.3.2.3. Lenvatinib

Başka bir multikinaz inhibitörüdür. Yakın zamanda yapılan çalışma sonucunda sağkalım ve ilaç yan etkileri bakımında lenvatinib ile sorafenib karşılaştırılmış benzer etkiler görülmüştür (116).

2.8.3.2.4. Cabozantinib

VEGFR 2, Ret ve Met inhibisyonu yapan oral bir multikinazdır. Faz 3 CELESTIAL çalışmasında plaseboya göre genel sağkalım cabozantinib alanlarda 10,8 ay plaseboda 8 ay olarak tespit edilmiştir (156).

2.8.3.3. İmmünoterapiler

HSK inflamasyona bağlı bir tümör olduğu için hasta sonuçları ve tümöre karşı immün yanıt arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür. İnsan monoklonal antikoru Nivolumab programlanmış hücre ölümü reseptörleri üzerinde etki göstererek T hücrelerin tümör üzerinde immün aktivitesini aktiflediği görülmüştür. Faz II ve faz III çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (157).

2.8.4. Radyoterapi

RT sağkalım üzerindeki etkisi ve tedavinin optimize edilmesi hakkında ortak bir görüş birliği yoktur. HSK radyosensitif bir tümör olduğundan tümör büyümesini kontrol edebilecek dozda radyasyon karaciğerde toksisite oluşturulmadan verilmelidir. Altta yatan siroz varlığında RT verilmesi uygun değildir. RT hakkında yeterli bilgi olmadığından tedavi kılavuzlarında yer almamaktadır. Genel olarak HSK metastazlarına yönelik (beyin, akciğer, kemik) palyasyon amaçlı uygulanabilir (158, 159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2009-31.12.2019 tarihleri arasında başvuran HSK tanısı olan 202 hasta dosyası, etik kurallara, hasta hakları yönetmeliği ve Helsinki Deklerasyonu kararlarına uygun olarak İnönü Üniversitesi Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay tarihi:18.02.2020, Onay numarası:2020/477).

Tüm veriler, hastane otomasyon sistemi, hastaların poliklinik dosyalarından ve hastane elektronik veri sisteminden retrospektif olarak toplandı. Hastalara ait tüm verilerin toplanması amacıyla çalışma kağıdı oluşturuldu. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı tarihi, başvuru anındaki şikayeti, mevcut şikayetin süresi, kronik karaciğer hastalığı varlığı, alkol sigara öyküsü, ECOG performansı, asit, ensefalopati, tanı metodu histolojik tipi, tümör odağının kaç adet olduğu, tümörün boyutu, portal ven invazyonu, TNM evresi, hepatik virus ELISA paneli, AFP, AST, ALT, trombosit, nötrofil, lenfosit, bilirubin, albümin, INR, LDH değerleri, Child Pugh skoru, etiyolojik nedeni ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Toplanan veriler ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışma retrospektif olduğundan dolayı hastalara herhangi bir invaziv işlem veya anket uygulanmadı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Hastaların tanı anında 18 yaşından büyük olması
- 2- 01.01.2009 - 31.12.2019 tarihleri arasında HSK tanısı almış olması
- 3- Takiplerinin merkezimizde yapılmış olması

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- İkinci bir malignitesinin olması
- 2- Ölüm tarihi, tanı tarihi, dosya verilerinde bilgi eksikliği olması

Evreleme için tanı anındaki görüntüleme yöntemleri veya cerrahi ile çıkarılan tümör dokusunun patoloji raporu kullanıldı. Hepatosellüler karsinom için geçerli evreleme sistemi olan American Joint Committee on Cancer'in American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7. Baskısına göre yapıldı. Tanı tarihi olarak patoloji rapor tarihi veya radyolojik rapor tarihi kabul edildi. Tümör maksimum boyutu,

tümörün odak sayısı, portal ven invazyonu olup olmadığı tanı anındaki dinamik karaciğer BT raporuna veya patoloji raporundaki verilere göre değerlendirildi. Tümörün odak sayısı tek, iki ve çok odaklı olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Histolojik alt tipi olan hastaların tümörün sınıflandırılması (grade) iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Hastaların yaşayıp yaşamadığı Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) üzerinden TC numaraları ile Ocak 2020 tarihi itibarıyla taranarak kontrol edildi ve kaydedildi. ECOG performansı açısından hastaların gelişindeki performansları 0, 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Hastalar sigara ve alkol kullanımı açısından kullanmış veya kullanmamış olarak değerlendirildi. Laboratuvar parametreleri tanı anındaki değerleri kaydedildi. Uygulanan tedaviler açısından cerrahi, transplantasyon, lokal ablatif tedavi, kemoterapi, sorafenib, regorafenib ve semptomatik tedavi alıp almadığı şeklinde kategorize edildi, Lokal ablatif tedavi alanların RFA, TAKE, TARE ve bunların kombinasyonları, kemoterapi protokollerinden hangisini aldığı ve süreleri değerlendirildi. Sorafenib ve regorafenib kullanım süreleri kaydedildi. Genel sağkalımı hastanın tanı anından, ölüm tarihine kadar geçen sürenin ay cinsinden hesaplanmasıyla bulundu.

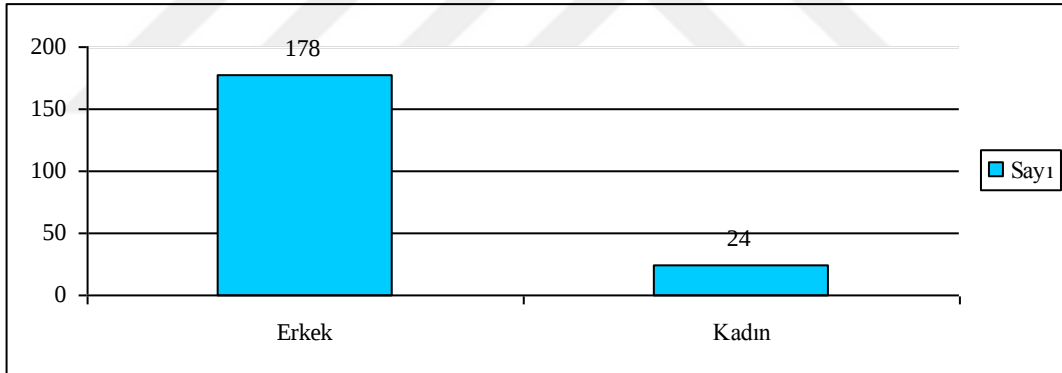
3.1. İstatistiksel Yöntem

Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı. Nicel veriler medyan (minimum-maksimum), ortalama (standart sapma) ve nitel veriler sayı (yüzde) ile verildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Verilerin çeşitli değişkenlere göre grafikleri çizilmiştir. Sağkalım analizi bağımlı değişken sağkalım süresi (ay) olup bağımsız değişkenler ise cinsiyet, yaş, kronik karaciğer hastalığı, alkol sigara öyküsü, ECOG performansı, asit varlığı, ensefalopati varlığı, tanı metodu,, kaç adet tümör odağı olduğu, tümörün boyutu, portal ven invazyonu, TNM evresi, hepatik virus ELISA paneli, AFP, AST, ALT, trombosit, nötrofil, lenfosit, bilirubin, albumin, INR, LDH değerleri, Child Pugh skoru, etiyolojik nedeni ve hastanın aldığı tedaviler olup Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Sağkalım eğrileriyle ikili karşılaştırmasında bağımlı değişken genel sağkalım bağımsız değişkenler Child Skoru ve ECOG performansı karşılaştırılarak Long-rank testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hepatosellüler karsinom tanısı almış 202 hasta değerlendirildiğinde 178 (%88,1) erkek hasta ve 24 (%11,9) kadın hasta ve erkeklerin kadınlara oranı E/K:7,4 idi. Çalışmaya alınan hastaların minimum 22 maksimum 86 yaşında ve tüm hastaların yaş ortalaması $59,7 \pm 11,5$ olduğu hesaplandı. Ayrıca erkeklerde yaş ortalaması $60 \pm 10,6$ iken kadınlarda yaş ortalaması $57,6 \pm 16,6$ idi. Genel sağkalım erkeklerde ortalama $13,8 \pm 1,3$ ay ve kadınlarda $21,3 \pm 4,7$ ay olduğu, kadınların daha fazla yaşadığı, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,125$). Yaş açısından 60 yaş altı ve 60 yaş ve üstü olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldığında ortalama sağkalım sırasıyla ilk grupta $16,4 \pm 2,2$ ay ikinci grupta $12,9 \pm 1,5$ ay tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,217$).

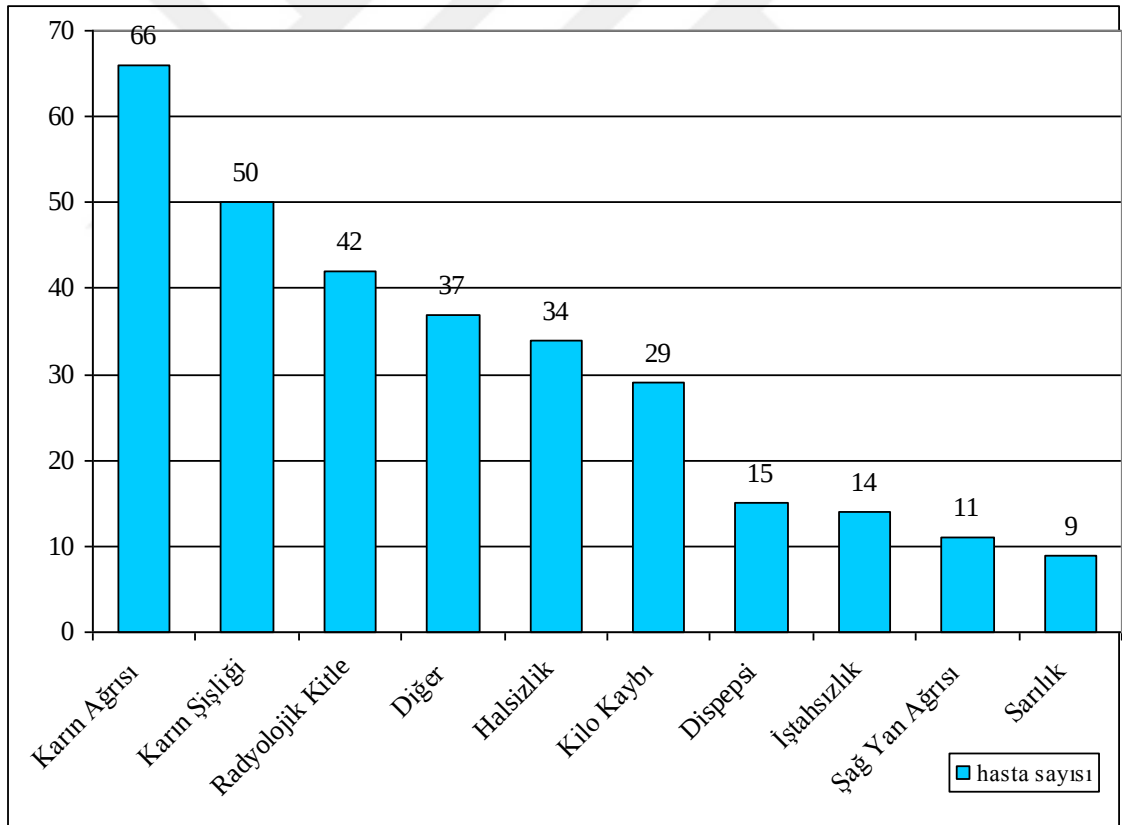
Hastalar sağkalım açısından değerlendirildiğinde 157 (%77,7) hastanın öldüğü 45 (%22,3) hastanın yaşadığı tespit edildi. Genel sağkalım ortalama $14,6 \pm 1,3$ aydır. Bir yıllık genel sağkalım %46,5, iken 5 yıllık sağkalım %7,4' idi.



Şekil 4. 1 Hastalarda erkek kadın dağılım grafiği

Hastalar polikliniğimize ilk başvurularında alınan anamnezlerindeki şikayetleri incelendiğinde toplamda 193 hastanın verilerine ulaşıldı ve 9 hastanın başvuru şikayeti değerlendirilemedi. Şikayetler değerlendirilirken bazen hastaların birden fazla şikayet ile geldiği görüldü. Toplamda 66 (%34,1) hastada sağ üst kadranda ağrısı varken sırasıyla 50 (%25,9) hastada karında şişkinlik, 42 (%21,7) hastada radyolojik olarak tespit edilen kitle, 34 (%17,6) hastada halsizlik, 29(%15) hastada kilo kaybı, 15 (%7,7) hastada dispeptik şikayetler, 14 (%7,2) hastada iştahsızlık, 11 (%5,6) hastada sağ yan ağrısı, 37 (%19,1) hastada ise diğer şikayetlerin olduğu gözlemlendi. Diğer şikayetler

irdelendiğinde dizüri, bilinç bulanıklığı, karaciğer nakil amaçlı başvuru, sol yan ağrısı, sırt ağrısı, gece terlemesi, nefes darlığı, genel durum bozukluğu, kaşıntı, hıçkırık, omuz ağrısı, donör olmak için rutin inceleme, göğüs ağrısı, idrar yapamama, ayak şişkinliği, gastrointestinal sistem kanaması ve ateş gibi şikayetlerin olduğu görüldü. Bu seçeneklerin fazla olmasının nedeni, HSK'nın başvuru esnasında çeşitli şikayetlere yol açabileceğini göstermektedir. Başvuru şikayeti olarak radyolojik kitle ile başvuru sıklığının fazla olması merkezimize çevre illerden karaciğer nakil amaçlı hastaların yönlendirilmesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bu hastaların çevre illerde tarama programında olan hastalardan oluştuğunu ve merkezimize tedavi amaçlı yönlendirilmektedir. Genelde şikayetlerin kronik karaciğer hastalığı bulgularından oluştuğu dikkat çekmektedir. Bu durum hastaların çoğunda altta yatan kronik karaciğer hastalığını göstermektedir. Hastaların poliklinik başvuru şikayetlerinin dağılım grafiği şekil 4-2'de gösterilmiştir.



Diğer: Dizüri, bilinç bulanıklığı, karaciğer nakil amaçlı başvuru, sol yan ağrısı, sırt ağrısı, gece terlemesi, nefes darlığı, genel durum bozukluğu, kaşıntı, hıçkırık, omuz ağrısı, donör olmak için rutin inceleme, göğüs ağrısı, ayakta ödem, gastrointestinal sistem kanaması ve ateş

Şekil 4.2 Hastaların poliklinik başvurusundaki şikayetlerin genel dağılım grafiği

Şikayet süreleri ile ilgili yapılan değerlendirmede yaklaşık 191 hastanın semptom sürelerine ulaşıldı. Toplamda 54 (%26,7) hastada şikayetler 1 aydan kısa, 51 (%25,2) hastada 1-3 ay, 30 (%14,9) hastada 3-6 ay geri kalan 56 (%27,7) hastada 6 aydan uzun süre şikayetlerin devam ettiği saptandı.

Etiyolojik olarak değerlendirildiğinde toplamda 154 (%76,2) hastada viral hepatit, 30 (%14,9) hastada neden belli olmamış, 5 (%2,5) hastada alkol, 11 (%5,4) hastada alkol ve viral hepatit, 1 (%0,5) hastada steatozun neden olduğu saptandı. Viral hepatitler kendi aralarında değerlendirildiğinde 140 (%69,3) hastada HBV, 12 (%5,9) hastada HCV, 8 (%4) hastada HBV+HDV, 4 (%2) hastada HBV+HCV olduğu tespit edildi. Hepatit açısından incelendiğinde hepatit negatif olanların ortalama sağkalımı $10\pm2,2$ ay, hepatit pozitif olanların ortalama sağkalımı $15,3\pm1,5$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,103$).

Tanı metodu olarak değerlendirildiğinde 109 (%54) hastada radyoloji ve serum AFP düzeyi ile 57 (%28,2) hastada ince iğne biyopsisi, 35 (%17,3) hastada cerrahi olarak ve 1 (%0,5) hastada ise sitolojik olarak tanı konuldu. Tanı metodu olarak büyük çoğunluğu radyolojik tanı alırken cerrahi kısmın %17'lerde olmasını bölgedeki karaciğer nakil merkezi olduğumuzdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastalar histolojik olarak sınıflandırılması incelendiğinde 134 (%66,3) hastada biyopsi yapılmadığı, 20 (%9,9) hastada iyi diferansiye, 31 (%15,3) hastada orta diferansiye, 17 (%8,4) hastada kötü diferansiye olduğu görüldü. Histolojik olarak sınıflandırılan hastalar 3 gruba ayrılarak sağkalım ile ilişkisi bakımından incelendiğinde iyi diferansiyon gösterenlerde $18,7\pm5,3$ ay, orta diferansiye olanlarda $24,0\pm4,3$ ay ve kötü diferansiye olanlarda $19,7\pm4,7$ ay olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,729$).

AFP yüksekliği açısından değerlendirildiğinde minimum 0,4 ng/ml, maksimum 68100 ng/ml'iken ortalaması 3538 ± 9575 ng/ml olarak hesaplandı. Genel sağkalım verileri ile kıyaslandığında AFP değerleri ≤ 20 ng/ml, 20-300 ng/ml ve ≥ 300 ng/ml olmak üzere 3 grupta incelendi. Birinci grupta ortalama sağkalım $23,7\pm2,7$, 2. grupta $13,5\pm2,6$ ay ve 3. grupta ≥ 300 : $8,9\pm1,5$ ay olduğu görülmüş ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). Bazı hastaların laboratuvar değerlerine ulaşamadığı için çalışma dışında tutuldu. Laboratuvar değerlerinin gruplandırılması sayısal değerler,

yüzde oranları ve sağkalım karşılaştırılması tablo 4-1’de gösterildi. Sağkalım değerlendirmesinde AST ve ALT için hastalar 150 U/L (3 kat) altı ve üstü şeklinde iki gruba ayrılarak, trombosit değeri 150.000/ μ L altında, 150.000-400.000/ μ L ve 400.000 μ L’den fazla olmak üzere üç gruba ayrılarak, NLR ortalamanın altı ve üstü iki gruba ayrılarak, bilirubin 2,5mg/dl altı ve üstü, INR 2,2 altı üstü, albümin 2,8gr/dl altı ve üstü son olarak LDH normal ve yüksek olarak 2 gruba ayrılarak incelendi. Genel sağkalım ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak trombosit (p=0,006), AST(p=0,003), bilirubin (p=0,045) ve LDH değerleri (p=0,003) arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Fakat albümin, nötrofil lenfosit oranı (NLR), ALT ve INR değerleri arasında bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 4.1 Sağkalımı Etkileyen Laboratuvar Parametreleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sağkalım İlişkisi (ay) ($\pm$ SD)	P değeri
AFP (ng/ml)				
≤ 20	67	33,2	23.7 $\pm$ 2.7	<0.001
20-300	45	22,3	13.5 $\pm$ 2.6	
≥ 300	84	41,6	8.9 $\pm$ 1.5	
AST (U/L)				
<150	171	84,7	15.8 $\pm$ 1.4	0.003
≥ 150	25	12,4	7.73 $\pm$ 2.9	
ALT (U/L)				
<150	184	91,1	14.9 $\pm$ 1.4	0.341
≥ 150	11	5,4	10.0 $\pm$ 3.1	
Trombosit ($10^3/\mu$ L)				
<150	94	46,5	16.4 $\pm$ 1.8	0.006
150-400	94	46,5	13.8 $\pm$ 2.1	
>400	8	4	3.35 $\pm$ 0.8	
NLR				
<3.86	136	67,3	15.7 $\pm$ 1.6	0.137
≥ 3.86	60	29,7	12.3 $\pm$ 2.4	
Bilirubin (mg/dl)				
≤ 2.5	169	83,7	15.4 $\pm$ 1.4	0.045
>2.5	27	13,4	9.8 $\pm$ 3.0	
INR				
≤ 2.2	187	92,6	14.1 $\pm$ 1.3	0.794
>2.2	3	1,5	17.5 $\pm$ 8.8	
Albümin (gr/dl)				
≤ 2.8	51	25,2	11.6 $\pm$ 2.2	0.065
>2.8	145	71,8	15.8 $\pm$ 1.6	
LDH (U/L)				
<244	77	38,1	20.3 $\pm$ 2.6	0.003
≥ 244	115	56,9	11.8 $\pm$ 1.5	

AFP: Alfa fetö-protein, ALT: Alanin transferaz, AST: Aspartat transferaz NEU: Nötrofil LENF: Lenfosit
NLR: Nötrofil lenfosit oranı, INR: Uluslararası düzeltme oranı, LDH: Laktat dehidrojenez.

Tablo 4.2 Hepatik viral panelin sağkalım üzerine etkisi

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sağkalım (ay) ($\pm$ SD)	p değeri
Hepatit Negatif	35	17,3	10 $\pm$ 2,2	0,103
Hepatit Pozitif	164	82,7	15,33 $\pm$ 1,5	
HBV	140	70,3		
HCV	12	6		
HBV+HDV	8	4		
HBV+HCV	4	2		

HBV: Hepatit B virüsü HCV: Hepatit C virüsü HDV: Hepatit D virüsü

Tüm hastalarda yapılan değerlendirmelerde 166 (%82,5) kronik karaciğer hastalığı varken 35 (%17,5) hastada kronik karaciğer hastalığı yoktu ve sağkalım ile karşılaştırıldığında kronik karaciğer hastalığı olanlar ile olmayanların ortalama sağkalımının benzer olduğu ve istatistiksel farklılık olmadığı görüldü ($p=0,950$).

Yaptığımız çalışmada 183 (%94,4) hastada ilk başvuruda ensefalopati yok iken 11 (%5,6) hastada başvuruda ensefalopati vardı. Genel sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde ensefalopati olanlarda ortalama sağkalım 5,8 $\pm$ 1,9 ay olmayanlarda ortalama sağkalım 15,5 $\pm$ 1,4 ay olduğu ve yaşam süresine etki ettiğini saptadık ($p=0,009$). Asit 102 hastada varken 91 hastada yoktu ve genel sağkalım ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p=0,121$).

Alkol kullanmış ve kullanmamış hastalar karşılaştırıldığında 161 (%86,1) hastanın hiç alkol almadığı 26 (%13,9) hastanın alkol kullandığı saptandı. Genel sağkalım ile alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,299$). Sigara kullanmış ve kullanmamış hastalar karşılaştırıldığında 130 (%69,5) hastanın sigara kullandığı, 37 (%30,5) hastanın sigara kullanmadığı saptandı. Genel sağkalıma sigara kullanımının etkisi saptanmadı ($p=0,170$).

Tablo 4.3 Hastaların klinik ve demografik bulgularının sağkalım ile ilişkisi

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sağkalım (ay)(±SD)	p değeri
Kronik Karaciğer Hastalığı				
Var	166	82,5	14,39±1,4	0,950
Yok	35	17,5	14,42±3,2	
Ensefalopati				
Var	11	5,6	5,8±1,9	0,009
Yok	183	94,4	15,5±1,4	
Asit				
Var	102	52,8	13,1±1,8	0,121
Yok	91	47,2	17±2,2	
Alkol				
Var	26	13,9	11,43±2,9	0,299
Yok	161	86,1	15,52±1,6	
Sigara				
Var	130	69,5	13,69±1,5	0,170
Yok	57	30,5	18,45±3,1	

Child Pugh skoru açısından karşılaştırıldığında 135 (%68,2) hasta Child A, 50 (%25,2) hasta Child B ve 13 (%6,6) hastanın Child C olduğu saptandı. Genel sağkalım açısından karşılaştırıldıklarında Child A olanların ortalama 17,8±1,8 ay yaşadığı Child B olanların 10,4 ±2,1 ay ve Child C olanların 6,9±2,6 ay yaşadığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,001). Child A olan hastalar Child B olan hastalardan (p=0,005) ve Child A olan hastaların Child C olan hastalara (p=0,003) göre daha fazla yaşadığı saptandı. ECOG performans skalası yönünden değerlendirildiklerinde sırasıyla 0, 1, 2 ve 3 şeklinde ayrıldığında 48 (%25,1) hastanın ECOG 0, 87 (%45,5) hastanın ECOG 1, 47 (%24,6) hastanın ECOG 2 ve 9 (%4,8) hastanın ECOG 3 idi. Genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde ECOG 0 olan hastaların 23,3±3,5 ay, ECOG 1 olanların 13,4±1,8 ay, ECOG 2 olanların 11,2±2,6 ay ve ECOG 3 olan hastaların 8,8±5,8 ay yaşadığı ve kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,019). Kendi aralarında kıyaslandığında ECOG 0 olan hastaların ECOG 1 (p=0,028), ECOG 2 (p=0,007) ve ECOG 3 (p=0,015) olan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla yaşadığı tespit edildi.

Tümör odakları yönünden tek, iki ve 3'den fazla olarak kıyaslandığında 69 hastada tek odak, 30 hastada iki odak 103 hastada ise 3'den fazla odak saptandı sağkalım yönünden değerlendirildiğinde anlamlı farklılık görüldü (p=0,003).

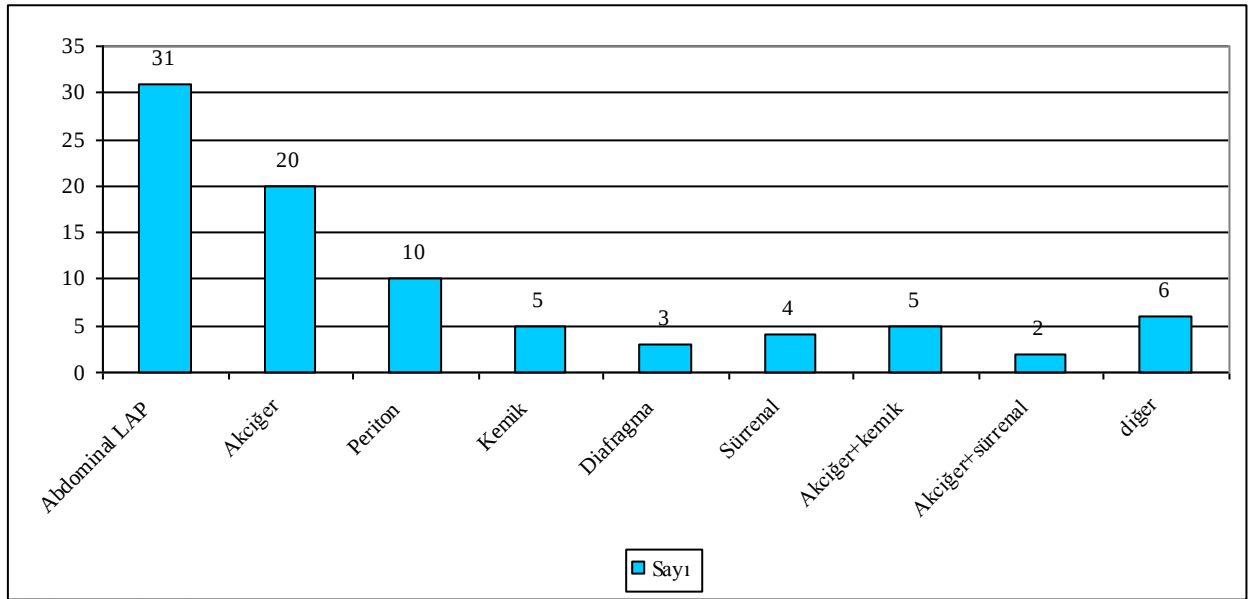
Portal ven invazyonu yönünden var ya da yok olarak kıyaslandığında 106 (%52,4) hastada varken, 96 (%47,6) hastada yoktu. Portal ven invazyonu olmayan hastaların genel sağkalımları daha uzundu ($p<0,001$).

Tümör büyüklüğü açısından ≤ 2 cm, 2-5 cm aralığında ve ≥ 5 cm olarak üç gruba ayrıldığında 13 (%6,6) kişide ≤ 2 cm, 48 (23,8%) kişide 2-5 cm aralığında ve 141 (%69,8) kişide ise ≥ 5 cm olduğu saptandı. Genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde tümör büyüklüğü arttıkça ortalama yaşam süresinin azaldığı görüldü ($p=0,002$). Tüm hastaların TNM evreleme dağılımları değerlendirildiğinde evre I'de 13 hasta, evre II'de 23 hasta, evre III'de 80 hasta ve evre IV'de ise 86 hastanın bulunduğu saptandı. Genel sağkalım ile kıyaslandığında hastalık evresi ilerledikçe ortalama sağkalımın azaldığı tespit edildi (**Tablo 4.4**) ($p<0,001$).

Tablo 4.4 Sağkalım ile ilişkisi parametreler

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sağkalım (ay)	<i>p</i>
Child Pugh Skoru				
A	135	68,2	17,8 $\pm$ 1,8	<0,001
B	50	25,2	10,4 $\pm$ 2,1	
C	13	6,6	6,9 $\pm$ 2,6	
ECOG				
0	48	25,1	23,3 $\pm$ 3,5	0,019
1	87	45,5	13,4 $\pm$ 1,8	
2	47	24,6	11,2 $\pm$ 2,6	
3	9	4,8	8,8 $\pm$ 5,8	
Portal Ven İnvazyon				
Var	106	52,4	8,2 $\pm$ 1,0	<0,001
Yok	96	47,6	22,6 $\pm$ 2,4	
Tümör Büyüklüğü				
≤ 2 cm	13	6,6	31,9 $\pm$ 7,4	0,002
2,1-4,9 cm	48	23,8	20,8 $\pm$ 3,6	
≥ 5 cm	141	69,8	11,6 $\pm$ 1,2	
Tümör odağı				
Tek	69	34,2	19,1 $\pm$ 2,5	0,003
İki	30	14,8	20,1 $\pm$ 4,1	
Çoklu	103	51	10,5 $\pm$ 1,5	
TNM Evre				
I	13	6,4	37,06 $\pm$ 5,7	<0,001
II	23	11,5	28,82 $\pm$ 5,8	
III	80	39,6	13,37 $\pm$ 1,9	
IV	86	42,5	9,78 $\pm$ 1,4	

ECOG:Performans durum skorlaması, TNM:Tümör lenf nodu metastaz



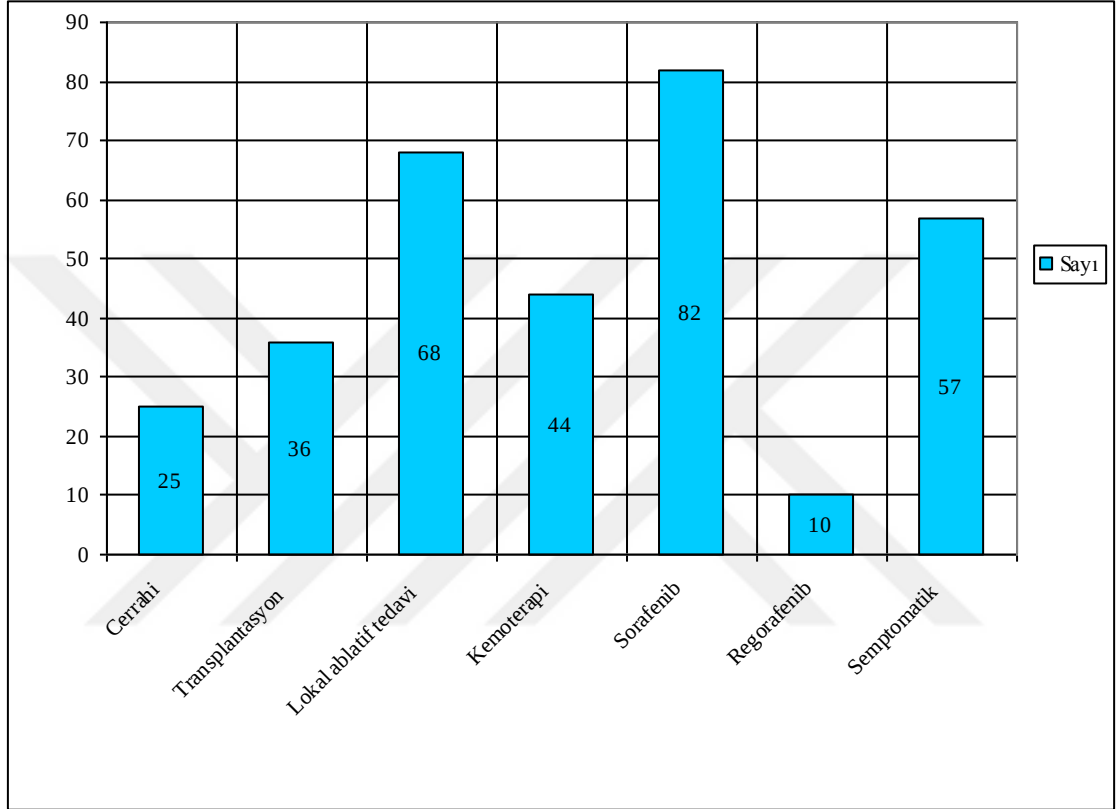
Diğer: Periton+sürrenal, akciğer+sürrenal, mide, doudenum, pankreas ve omentum

Şekil 4. 3 Metastaz sıklığı grafiksel dağılımı

Hastalar aldıkları tüm tedaviler genel olarak kıyaslandığında toplamda 25 hastaya cerrahi yapıldığı, 36 hastanın karaciğer nakli olduğu, 68 hastaya lokal ablatif tedavi uygulandığı, 44 hastaya kemoterapi verildiği, 82 hastaya sorafenib başlandığı, 10 hastaya ise sorafenib sonrası regorafenib verildiği ve 57 kişide ise semptomatik tedavi aldığı saptandı. Fakat bu tedavi sınıflandırılmasında hastalar birden fazla tedaviyi almışlardı.

Tüm tedavilerin genel sağkalıma etkisi incelendi. Cerrahi yapılanların ortalama $31,5 \pm 6,3$ ay yaşadığı cerrahi yapılmayanların $13,0 \pm 1,2$ ay yaşadığı ve cerrahi tedavinin sağkalımı artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Karaciğer nakli yapılan 27 hastanın ortalama sağkalımı $28,1 \pm 3,5$ ay iken nakil yapılmayan 130 hastanın ise $11,8 \pm 1,3$ ay olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Lokal ablatif tedavi yapılanlar ($n=49$) ortalama $19,4 \pm 2,9$ ay yaşarken, yapılmayanlar ($n=108$) ortalama $12,5 \pm 1,3$ ay yaşamışlar ve sağkalıma katkısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$). KT alanlar ($n=33$) ortalama sağkalımı $18,1 \pm 3,2$ ay, almayan ($n=124$) ortalama $13,7 \pm 1,4$ ay yaşamış ve sağkalıma katkısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,187$). Sorafenib tedavisi alan 67 hastanın ortalama sağkalımı $18,5 \pm 2,2$ ay iken almayan 90 hastanın ortalama sağkalımı $11,7 \pm 1,6$ ay ve sorafenib kullanımının sağkalıma katkısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$). Yine sorafenib sonrası regorafenib alan 5 hastanın sağkalımı ortalama

35,6±10,7 ay iken almayan 152 hastanın ortalama sağkalımı 13,9±1,3 ay olduğu ve süre olarak ortalama sağkalımı +22,3 ay katkı sağladığı görüldü. Sağkalıma katkısı istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmadı (p=0.052). Tedavi alamayıp semptomatik tedavi alan 54 hastanın ortalama sağkalımı 7,6±1,4 ay, tedavileri alan 103 hastanın sağkalımı ortalama 18,3±1,8 ay olduğu ve bunun sağkalıma negatif etkisi anlamlı bulundu (p=0,001).



Şekil 4. 4 Hastaların aldığı tedavilerin grafiksel dağılımı

Hastalar ayrıca aldığı 1, 2, 3 ve 4. sıra tedaviler için gruplara ayrılarak sayısal değerleri, yüzde oranları ve sağkalımları tablo 4-5'te gösterildi. Sadece tek sıra tedavi alanlar genel sağkalımları açısından kendi aralarında kıyaslandığında cerrahi olanlar ortalama 22,4±8,1 ay yaşayarak en fazla yaşayan grup olmuş sırasıyla transplantasyon yapılanlar 19,3±3,3 ay, lokal tedavi yapılanlar 13,0±2,7 ay, sorafenib kullananlar 10,1±3,1 ay, semptomatik tedavi alanlar 6,1±1,8 ay ve kemoterapi verilen 5,7±2,9 ay yaşadığı tespit edildi (p=0,009). Burada tespit edilen dikkat çekici veri kemoterapi alanlar, semptomatik tedavi verilen göre daha az yaşam sürelerine sahiptir. Buda hastalara kemoterapi vermenin sağkalım üzerinde faydadan çok zarar sağladığını göstermektedir.

Transplantasyon ve cerrahi uygulanan bazı hastalarda nüks ve progresyon gelişiminden sonra sorafenib tedavisine geçilmiştir. Tek sıra tedavi ve sonrasında sorafenib verilen 47 hasta kendi arasında sağkalım açısından değerlendirildiğinde transplantasyon ve sorafenib alan hastalar ortalama $26,4 \pm 4,1$ ay yaşarken, cerrahi ve sorafenib alanlar $18,9 \pm 6,8$ ay, lokal ablatif tedavi ve sorafenib alanlar $8,5 \pm 1,9$ ay ve sorafenib ve kemoterapi alanlar $14,1 \pm 2,4$ ay yaşadığı görülmüş ve sağkalım analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Bu değerlendirmede dikkat çeken veriler arasında transplantasyon ve sorafenibin, cerrahi ve sorafenibten daha fazla yaşam süresine sahip olduğu görülmektedir. Fakat transplantasyon ve sorafenib alanlar ile cerrahi ve sorafenip alanlar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,287$). Transplantasyon ve sorafenib alanlar, KT ve sorafenip alanlara göre ($p=0,026$) ve lokal ablatif tedavi ve sorafenip alanlara göre ($p<0,001$) istatistiksel olarak daha fazla yaşadığı saptandı. Ayrıca kemoterapi ve sorafenib alan hastaların lokal ve sorafenib tedavisi alanlara göre daha fazla yaşadığı saptandı.

Sorafenib dışı iki sıra tedavi (cerrahi ve KT, transplantasyon ve KT, transplantasyon ve lokal ablatif tedavi ve lokal ablatif tedavi ve KT) alan hastalar ($n=12$) ile bu tedavileri alıp 2. ve veya 3. sırada sorafenib kullanan (cerrahi + KT + sorafenib, transplantasyon + KT + sorafenib, transplantasyon+ lokal + sorafenib ve lokal ablatif tedavi + KT + sorafenib) hastalar ($n=11$) sağkalım açısından karşılaştırıldı. Cerrahi ve lokal tedavi alan 2 hasta cerrahi+lokal+sorafenib verilen hasta olmadığından bu analiz dışında tutuldu. Buradaki amacımız 2. ve 3. sırada dahi yaşam süresi üzerinde sorafenib etkisini değerlendirebilmektir. Sonuç olarak 2 sıra tedavi alanlar ortalama yaşam süresi $19,2 \pm 5,8$ ay 3 sıra tedavi alanlar $42,3 \pm 9,4$ ay yaşadığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandık ($p=0,033$). Tedavisi bilinmeyen 6 hasta ile 4 sıra tedavi alan 3 hasta çalışma dışında tutuldu.

Tablo 4.5 Hastalar aldığı tedaviler ve sağkalım ile ilişkisi

	Verilen tedavi	Hasta sayısı n(n202)	Hasta yüzdesi %	Sağkalım (ay) (±SD)	<i>p</i> değeri
Birinci basamak tedavi alanlar	Cerrahi	11	5,4	22,4±8,1	0,009
	Transplantasyon	11	5,4	19,3±3,3	
	Lokal ablatif tedavi	28	13,8	13,0±2,7	
	Kemoterapi	12	5,9	5,7±2,9	
	Sorafenib	21	10,3	10,1±3,1	
	Semptomatik	38	18,8	6,1±1,8	
Birinci basamak tedavi+ sorafenib alanlar	Cerrahi +sora	5	2,4	18,9±6,8	0,002
	Transplantasyon+sora	13	6,4	26,4±4,1	
	Lokal ablatif tedavi+sora	19	9,4	8,5±1,9	
	Sora+kemoterapi	10	4,9	14,1±2,4	
İki basamak tedavi alanlar	Cerrahi+KT	2	0,99	19,2±5,8	0,033
	Trans.+lokal	3	1,48		
	Trans+KT	2	0,99		
	Lokal+KT	5	2,4		
İki basamak tedavi +sorafenib alanlar	Cerrahi+KT+sora	2	0,99	42,3±9,4	
	Trans+lokal+sora	1	0,49		
	Trans+KT+sora	3	1,48		
	Lokal+KT+sora	5	2,4		

Trans: Transplantasyon, KT: Kemoterapi, sora: Sorafenib, lokal: Lokal Ablatif Tedavi

Hastalara verdiğimiz medikal tedavilerin kullanım sürelerinin ortalama sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek için hastalar tedavi sürelerine göre gruplara ayrıldı ve incelendi (n 157). Sorafenib almış 67 hasta tedavi sürelerine göre ≤3 ay, 3-6 ay ve ≥6 ay olarak üç gruba ayrıldı. Birinci grupta ortalama sağkalım 12,0±2,8 ay, ikinci grupta 24,7±4,5 ay ve üçüncü grupta 25,6±4ay olduğu saptandı. İstatistiksel olarak sorafenib kullanım süresi ve tolere edildiği süre arttıkça hastaların sağkalımlarının arttığı saptandı (p 0,005).

Hastalara verilen KT açısından değerlendirildiğinde toplamda 44 hastaya KT verildiği 158 hastaya KT verilmediği görülmüştür. KT verilen 44 hastanın 21'ine GEMOX (gemsitabin+oxaliplatin) protokolü 13 hastaya Doksorubisin/Adriamisin 2 hastaya Gemsitabin tek ajan 8 hastaya ise diğer KT protokolleri uygulandı. KT sağkalım üzerinde anlamlı katkısı olmadığı için KT protokolleri ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmedi.

Lokal ablatif tedavi alan 68 hastadan 27 (%40) kişiye TAKE, 21 (%30,8) kişiye TARE, 7 (%10,2) kişiye RF ve 13(%19,1) kişiye diğer kombinasyonlar (7 kişi TAKE+TARE, 4 kişi RF+TARE ve 2 kişi TAKE+RF) uygulanmış sağkalım açısından bakıldığında RF uygulananların ortalama sağkalımı $35,4 \pm 8,8$ ay, TAKE uygulananlar $20,2 \pm 4,6$ ay ve TARE uygulananlar $7,4 \pm 1,2$ ay, yaşadığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$).



5. TARTIŞMA

HSK dünyada erkeklerde en sık 5. kadınlarda ise 9. sırada tanımlanan kanserdir. Her yıl 500.000'den fazla ölüme neden olan en sık 3. kanserdir. Görülme sıklığı çevresel ve viral nedenlere bağlı olduğundan HBV ve HCV'in insidansının yüksek olduğu Güney ve Batı Asya, sahra altı Afrika'da daha sık görülmektedir. Etiyolojisi bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Asya ve Afrika'da en sık neden HBV iken, Amerika ve Batı Avrupa'da HCV ve alkol; Japonya'da HCV ön plandadır. Daha çok erkeklerde ve ileri yaşlarda görülmektedir. İleri yaşta sık görülmesinin nedeni etiyolojideki maddelere uzun süreli maruz kalınması iken, erkeklerde sık görülmesi halen açıklanamamıştır (8–13).

Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ülkemizde 2014 yılında Can ve ark. 963 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada hastaların %79'u erkek, %21 kadın iken erkeklerin yaş ortalaması 61 ± 11 , kadınların yaş ortalaması 60 ± 13 olduğunu tespit etmişlerdir (160). Arhan ve ark 98 hastanın olduğu çalışmalarında %87'sini erkek, %12'sini kadın ve yaş ortalamasını $60,6\pm9,6$ bulmuşlardır (161). Alacacioğlu ve ark. 221 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 170 (%76,9)'inin erkek, 51 (%23,1)'nin kadın olduğunu ve yaş ortalamalarını 62 ± 11 olduğunu bulmuşlardır (162). Aynı çalışmada erkekler ile kadınlar arasında ve 60 yaş altı ve üstü yaş gruplarında ortalama sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir (162). Yalçın ve ark. 218 hastanın olduğu çok merkezli bir çalışmada tüm hastaların %85'inin erkek, %15'inin kadın olduğunu, erkek/kadın oranını 5,8 ve yaş ortalamalarının $57,6\pm12$ olarak hesaplamışlardır (163). Dohmen ve ark. 2003 yılında 704 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 1, 3, 5 ve 7 yıllık ortalama yaşam süreleri değerlendirilmiş kadınların daha fazla yaşadığı saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (164). Bizim 202 hasta üzerinde yaptığımız çalışmada %88,1 erkek, %11,9 kadın ve erkeklerin kadınlara oranı E/K:7,4 idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $59,7\pm11,5$ idi. Genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde kadınların daha fazla yaşadığı, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Yaş açısından 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmamızın yaş ve cinsiyet açısından hem yerli hem yabancı literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Roselli ve ark. yaptığı çalışmada HSK'lı hastaların %76'sında tanı sırasında şikayetleri var iken geriye kalan %24'ü asemptomatiktir. Şikayetlerin dağılım oranları karın ağrısı %38, anoreksiya %30, sarılık %24, kilo kaybı %21, bulantı ve kusma %17, asit %16, ensefalopati %11, gastrointestinal kanama %10, ateş %7 ve yorgunluk %56'dır (165). Çalışmamızda 66 (%34,1) hastada sağ üst kadranda ağrısı şikayeti varken sırasıyla 50 (%25,9) hastada karında şişkinlik, 42 (%21,7) hastada radyolojik olarak dış merkezde tespit edilen kitle, 34 (%17,6) hastada halsizlik, 29 (%15) hastada kilo kaybı, 15 (%7,7) hastada dispeptik şikayetler, 14 (%7,2) hastada iştahsızlık, 11 (%5,6) hastada sağ yan ağrısı, 37 (%19,1) hastada ise diğer şikayetlerin olduğu gözlemlendi. Lee çalışmasında başvuru şikayetleri açısından %35'inin semptomsuz, %39'unun karın ağrısı, %14'ünün karın şişkinliği, %1,5'inin ensefalopati, %5'inin kanama ve %4 diğer semptomlarla geldiğini göstermiştir. Literatürdeki bu değerlendirmeler sonucunda hastaların çeşitli şikayetler ile başvurabileceği ve hastalar başvuru esnasında çalışmamızda da olduğu gibi birden fazla şikayetle gelebilmektedir. Roselli'nin yaptığı çalışmada ve çalışmamızda görüldüğü üzere hastaların başvuru şikayetleri oldukça değişken olabilmektedir.

HSK etiyojisinde bölgesel farklılıklardan dolayı daha çok ülkemizde ve bölgemize yakın olan çalışmaları karşılaştırdık. Çalışmamızda 154 (%76,2) hastada viral hepatit, 30 (%14,9) hastada diğer, 5 (%2,5) hastada alkol, 11 (%5,4) hastada alkol ve hepatit, 1 (%0,5) hastada steatozun neden olduğu saptandı. Viral hepatitler kendi aralarında değerlendirildiğinde 140 (%69,3) hastada HBV, 12 (%5,9) hastada HCV, 8 (%4) hastada HBV+HDV, 4 (%2) hastada HBV+HCV olduğu tespit ettik. Hepatit açısından incelendiğinde viral hepatit olmayanların ortalama sağkalımı $10 \pm 2,2$ ay, viral hepatit olanların ortalama sağkalımı $15,3 \pm 1,5$ ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sakar ve ark. 91 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada %41'inde HBV, %28 kişide HCV saptanmış ve kalan %24'ünde ise neden olarak bir kısmında alkol kullanımının olduğu ve 5 hastanın geçmiş öyküsünde NASH olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarında 6 hastada ise kombine (HCV, HBV ve alkol) etiyojiyi suçlamışlardır. Etiyolojik nedenlerin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulmuşlardır (166). Yalçın ve ark. 218 hastanın olduğu çok merkezli çalışmada etiyojiye göre %45 hastada HBV, %29 hastada HBV+HDV, %15 hastada HCV, %1 hastada HBV+HCV ve %10 hastada neden bulunamamıştır (163). Lee ve ark. yaptıkları bir çalışmada 308 hastanın %65,4'ünün nedeni olarak HBV

olduğunu bulmuşlardır ve sağkalım açısından değerlendirdiklerinde etiyolojik faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (167). Alanlı ve ark. 218 hastada yaptıkları çalışmada %66,7 hastada HBV öyküsü, %18 hastada alkol öyküsü ve %12 hastada ise hepatit C öyküsü olduğunu çalışmalarında belirtmiş ve istatistiksel olarak etiyolojik nedenlerin sağkalımı etkilemediği sonucuna varmıştır (168). Yapılan çalışmalarda genel olarak etiyolojide ilk sırada HBV, ikinci sırada HCV ve üçüncü sırada alkol vardır. Çalışmamızda da ilk sırada viral hepatitler vardı. Oransal olarak farklı değerlerin ortaya çıkmasını çalışmaların bölgeselliğinden ve farklı grupların oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Histolojik alt tiplerine göre değerlendirdiğimizde çalışmamızda %66,3 hastada sınıflandırma yapılamadığı, %9,9 hastada iyi diferansiye, 31 (%15,3) hastada orta diferansiye, 17 (%8,4) hastada kötü diferansiye olduğu görüldü. Sağkalım açısından sınıflandırma yapılanlar kendi aralarında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Yaprak ve ark. 92 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %30,4 iyi diferansiye, %60,9 hastada orta diferansiye ve %8,7 hastada ise kötü diferansiye olduğunu saptamış ve sağkalım ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (169). Yaprak çalışmasında tüm hastalara ait histolojik sınıflama varken bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğuna biyopsi yapılmadan radyolojik olarak tanı konulmuştu. Yine Sakar ve ark. inoperable 91 hastada yaptıkları çalışmada %39 iyi, %44 orta ve %8 kötü diferansiye olarak bulmuş ve sağkalım ile ilişkisini anlamlı görmüştür (166).

Çalışmamızda genel sağkalımı ortalama $14,6 \pm 1,3$ ay, bir yıllık genel sağkalımı %46,5 ve 5 yıllık sağkalımı %7,4 idi. Greten ve ark. 2005 yılında 389 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama sağkalımı 20,4 ay, bir yıllık sağkalımı %49 ve 3 yıllık sağkalımı ise %19 olduğunu bulmuşlardır (170). Marrero ve ark. 2004 yılında yaptığı çalışmada ortalama sağkalımı 16,4 ay ve bir yıllık ortalama sağkalımı %58 olarak bulmuşlardır (105). Alacacioglu 221 HSK'lı hastanın olduğu çalışmasında ortalama sağkalımı 14 ay olduğu bulunmuştur (162). Tüm bu çalışmalar sağkalım verilerimizin literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada AFP değerleri ≤ 20 ng/ml, 20-300 ng/ml ve ≥ 300 ng/ml olmak üzere 3 gruba ayrıldığında sağkalım üzerinde anlamlı etki görüldü. Diğer laboratuvar değerlerinin genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak trombosit, AST,

bilirubin ve LDH değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Fakat albümin, NLR, ALT ve INR değerleri ile sağkalım arasında bir farklılık tespit edilmedi. Kim ve ark. 2004 yılında yaptığı çalışmada karaciğer kanserlerinde AST ve ALT'nin mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (171). Alanlı ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada hastalarda bilirubin, albümin, AST ve AFP'nin genel sağkalım üzerinde etkili olduğunu fakat, INR, trombosit, LDH ve ALT'nin sağkalım üzerinde etkili olmadığını tespit etmişlerdir. Saito ve ark. 2009 yılında 912 hastanın olduğu çok merkezli çalışmalarında laboratuvar değerlerinden albümin, bilirubin, PT ve AFP'nin sağkalım üzerinde etkisi olduğu göstermiştir (172). Kirchner ve ark 2010 yılında Güney Almanya'da yaptığı çalışmada albümin, bilirubin, PT ve AFP'nin sağkalım üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir (173). Saito ve Kirchner yaptıkları çalışmada albümin st sınırı olarak 3,5mg/dl ve INR değerlendirmesinde PT tek başına kullanmıştı. Abdelaziz ve ark. 2014 yılında Mısır'da yaptıkları çalışmada bilirubin, albümin, INR ve AFP'nin sağkalım ile ilişkili olduğunu fakat trombosit değerinin sağkalım ile ilişkisini anlamlı bulmamışlardır (174). Bu çalışmada albümin sınır değeri 3,5mg/dl, INR için 1,7 ve trombosit için sınır değer olarak 100.000 alınmıştır. Çalışmamızda ise albümin 2,8mg/dl, INR için 2,2 ve trombosit 3 gruba ayrılarak sağkalım arasındaki ilişki incelendi genel sağkalım ile arasında ilişki saptanmadı.

Tüm hastalarda yaptığımız değerlendirmede %82 hastada siroz olduğunu, %17'sinde olmadığını, ilk başvuruda %94 ensefalopati olmadığını ve hastaların %52,8'inde ilk başvuruda asit varken, %47,2'sinde asit yoktu. Tüm hastaların Child-Pugh oranları kıyaslandığında Child-Pugh A olanlar %68, Child-Pugh B olanlar %25 ve Child-Pugh C olanlar ise %6 olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım üzerine etkisine bakıldığında ensefalopati ve Child-Pugh skorunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Benzer olarak Doğan ve ark. 98 hastanın bulunduğu 2012 yılına ait çalışmada hastaların %58,2'sinde Child-Pugh A, %17,3'nde Child-Pugh B ve %11,2'sinin Child-Pugh C olduğunu ayrıca, sağkalım açısından Child-Pugh skorunun anlamlı olduğunu göstermişlerdir (175). Çoğu yönleriyle çalışmamızı destekleyen Kirchner ve ark. yaptığı 283 hastanın yer aldığı çalışmada 241 (%85,2) hastada siroz olduğunu, 241 siroz hastasının %40'nın Child-Pugh A, %45'inin Child-Pugh B ve %12,7'sinin ise Child-Pugh C olduğunu göstermiştir (173). Kirchner sağkalım açısından Child skorunu ve asit olmasını istatistiksel olarak anlamlı görmüş, siroz varlığını anlamlı bulmamıştır. Lee ve ark. alışmasında 257 hastadan 104 hastanın Child-Pugh A, 103 hastanın Child-

Pugh B ve 50 hastanın Child-Pugh C olduğu sağkalım ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varmıştır (167). Marrero 239 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 20 hastada asit olduğunu 219 hastada olmadığını ve asidin istatistiksel olarak sağkalım üzerinde etkisi olduğunu bulmuştur (105). Çalışmamız literatürle uyumlu olarak hem oransal olarak hem de sağkalım ilişkisi açısından benzerlik göstermemektedir. Selby ve ark. 2016'da toplamda 766 hastanın yer aldığı çalışmada %44,8'inde asit varken, %55,2'sinde asit olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada oransal olarak çalışmamıza benzer iken, asidin sağkalıma etkisini değerlendirmemişlerdi (176). Sakar inoperabl HSK'lı hastalarda yaptığı çalışmasında 91 hastanın 48'inde asidin olmadığını, 21'inde orta derecede olduğunu 22'sinde ileri asit olduğunu, 86'sında ensefalopati yokken sadece 5 hastada ensefalopati saptamıştır. Aynı çalışmada Child-Pugh, asit ve ensefalopatinin sağkalım ile ilişkisini anlamlı bulmuştur (166). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak genel sağkalım üzerine Child-Pugh skorlaması etkiliydi ve Child-Pugh A hastalar en iyi sağkalıma sahipti

Yaptığımız çalışmada alkol kullanmış ve kullanmamış hastalar karşılaştırıldığında %86'sının alkol kullanmadığı %13'ünün alkol kullandığı ve sigara kullanmış ve kullanmamış hastalar karşılaştırıldığında %69,5'unun sigara kullandığı, %30,5'unun sigara kullanmadığı saptandı. Genel sağkalım ile kıyaslandığında alkol ve sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Abdel-Rahman ve ark 2017 yılında 81 çalışmanın olduğu sistematik meta-analiz sonucunda sigaranın HSK gelişimi ve mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuştur (174). Siegel 2012 yılında yaptığı çalışmasında sigara içimi ve HSK sağkalımı arasında anlamlı ilişki gösterememiştir (177). Abdellaziz ve ark. çalışmasında 290 hastadan %39,6'sının sigara içtiği, %60,4'ünün içmediğini saptamış ve istatistiksel olarak sağkalımı etkilemediği sonucuna varmışlardır (174). Türkiye'de yapılan birçok çalışmada alkol ile HSK etiyolojisi tanımlanmıştır (14,168,169,175). Çalışmamızda ve Alanlı çalışmasında olduğu gibi alkolün sağkalımı azalttığını gösteren anlamlı ilişki saptanamadı. Shöniger çalışmasında sigara ve alkol kullanımının yaşam süresini üzerine etki etmediğini saptamıştır (178).

Nouso ve ark yaptığı çalışmada PVT, tümör odak sayısı ve tümör boyutunun (>3 cm) sağkalım açısından istatistiksel anlamlı olduğunu tespit etmiştir (179). Schöninger ve ark yaptığı çalışmada hastaların %25'inde PVT varken %75'inde PVT yoktu. Tümör boyutunun karaciğerin %50'sinden büyük olmasını, uzak organ metastazının olmasını,

PVT varlığını ve tümör çapının >2 cm olmasını toplam yaşam süresini kısalttığını tespit etmiştir (178). Alacacıoglu çalışmasına aldığı hastaların 153'ünde tek tümör odağı varken 57'sinde multiple tümör odağı vardı. Aynı çalışmada 100 hastanın tümör boyutu <5 cm iken 121 hastada ≥ 5 cm'den büyüktü ve sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel anlam bulamamıştır (162). Alanlı çalışmasında PVT ve tümör sayısını sağkalım üzerinde negatif prognostik belirteçler olarak görmüştür (168). Lee ve ark. çalışmasında tümör odağı açısından 165 hastada tek odak, 62 hastada iki veya üç odak ve 30 hastada ≥ 4 odak olduğunu görmüşlerdir. Aynı çalışmada tümör büyüklüğünü 58 hastada <2 cm, 104 hastada 2-5 cm ve 95 hastada ≥ 5 cm olarak hesaplamışlardır. PVT açısından 82 hastada PVT yokken 175 hastada PVT varmış. Bu çalışmada bu üç değişkenin istatistiksel olarak 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımı azalttığını tespit etmişlerdir (167). Çalışmamızda tümör odakları yönünden tek, iki ve üç ve üçten fazla olarak kıyaslandığında 69 hastada tek odak, 30 hastada iki odak 103 hastada ise üç ve üçten fazla odak tespit ettik. Portal ven trombozu yönünden %52,4 PVT varken, %47,6 PVT yoktu. Tümör büyüklüğü açısından %6,6'sında ≤ 2 cm, %23,8'sinde 2-5 cm aralığında ve %69,8'inde ise ≥ 5 cm olduğu saptandı. Tüm hastalar metastaz açısından değerlendirildiğinde %57,5 hastada metastaz yokken, %42,5 hastada metastaz vardı. En sık metastaz yaptığı yerler sırasıyla abdominal LAP, akciğer, periton, kemik ve diafragma idi. Çalışmamızda tümör odak sayısının artması, PVT varlığı, tümör boyutu artışı ve metastazın olması genel sağkalımı azalttığını tespit ettik.

Stuart ve ark. 1996 yılında TNM evrelemesini yapabildiği hastaların %5'inin evre I, %13 evre II, %22'sinin evre III ve %47'sinin T4-evre IV olduğunu saptamıştır (180). Akahoshi ve ark 2010 yılında 624 hasta üzerinde yaptığı çalışmada TNM evrelemesine göre hastaların %25'i evre I, %35'i evre II, %23'ü evre III ve %14'ü evre IV olduğu görülmüştür (181). Xiao ve ark 2014 yılında 1877 hasta üzerinde yaptığı araştırmada TNM evrelemesine göre %6'sı evre I, %13,3'ü evre II, %61,4'ü evre III ve %19,1'i evre IV olduğu göstermiştir (182). Çalışmamızda ise TNM evrelemesi oranları sırasıyla %6,4, %11,5, %39,6 ve %42,5 olduğunu saptadık. Diğer literatür çalışmalarında olduğu (180–182) gibi çalışmamızda da TNM evrelemesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Alanlı çalışmasında ECOG 0-1 olan hastaları %37,6, 2 olan hastaların %41,3 ve ≥ 3 olan hastaları %21,2 olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda bu oranlar ECOG skoru

açısından 0, 1, 2 ve 3 sırasıyla %25,1, %45,5, %24,6 ve %4,8 olarak dağıldığı saptandı. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamız ECOG performans skorunun artması ile sağkalım arasında anlamlı ilişki vardı (166,168).

Kirchner ve ark. 458 hastanın yer aldığı çalışmalarında tedavi dağılımları; 124 (%27) hastaya sadece cerrahi, 36 (%7,9) hastaya transplantasyon, 93 (%20,3) hastaya lokal ablatif tedavi, 50 (%10,9) hastaya sadece KT, 20 (%4,4) hastaya lokal ablatif tedavi+KT ve 93 (%20,3) hastaya ise semptomatik tedavi uygulanmış ve sağkalım ile kıyaslama yapılmamıştı (173). Çalışmamızda hastaların aldıkları tüm tedaviler karşılaştırıldığında toplamda 25 (%12,3) hastanın cerrahi, 36 (%17,8) hastanın karaciğer nakli olduğu, 68 (%33,6) hastaya lokal ablatif tedavi uygulandığı, 44 (%21,6) hastaya KT verildiği, 82 (%40,5) hastaya sorafenib başlandığı ve 57 (%28,2) hastaya ise semptomatik tedavi aldığı saptandı. Kirchner ve ark. çalışması ile kıyaslandığında çalışmamızda küratif tedavilerde cerrahi oranının az, transplantasyon oranının daha yüksek olduğu ve nonküratif tedavilerde lokal ablatif tedavinin az sistemik KT'nin fazla olduğunu tespit ettik. Kirchner ve ark. sorafenib tedavisini KT içerisinde yer verirken, biz sorafenib tedavisini daha aktif kullanıp ayrı bir grup olarak ele aldık. Semptomatik tedavi alanların oranları benzerdi. Selby ve ark. 766 hastanın yer aldığı çalışmalarında tedavi dağılımını açısından 132 (%17,2) hastada cerrahi, 2 (%0,3) hastada transplantasyon, 109 (%14,2) hastada TAKE, 87 (%11,4) hastada RF, 58 (%7,6) hastada sistemik KT ve 377 (%49,2) hastada semptomatik destek tedavisi vermişler ve evrelemelerinin BCLC ile karşılaştırdıklarından dolayı sağkalıma katkısına bakmamışlardır (176). Cerrahi açısından yabancı literatürden daha az oranda tedavi uygulamamızı ileri evre hastalardan kaynaklandığını ve transplantasyonda oransal olarak daha ön planda olmamızı merkezimizde nakil merkezinin olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Lokal ablatif tedaviler, KT ve destek tedavisi alan hastalar açısından literatür ile benzerdi. EASL ve NCCN kılavuzlarında sorafenib dışı kemoterapilerin direkt verilmesi önerilmemektedir.

Tek sıra tedavi alıp sonrasında ölen hastalar ele alındığında 11 (%9) hastaya cerrahi, 11 (%9) hastaya transplantasyon, 28 (%23,1) hastaya lokal ablatif tedavi, 12 (%9,9) hastaya KT, 21 (%17,3) hastaya sorafenib verildiği ve 38 (%31,4) hastaya ise destek tedavisi verildiği görüldü. Ortalama sağkalımları sırasıyla cerrahi olanlar 22,4±8,1 ay, transplantasyon yapılanlar 19,3±3,3 ay, lokal ablatif tedavi alanlar

13,0±2,7 ay, sorafenib 10,1±3,1 ay ve semptomatik tedavi ile 6,1±1,8 ay yaşadığı ve birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,009). Literatürde erken evrede cerrahi ile transplantasyonu sağkalım açısından karşılaştıran yayınlar bulunmaktadır. Bunların birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı, diğerinde karaciğer fonksiyonları korunmuş ise sağkalımda cerrahinin transplantasyona üstün olduğunu belirtmiştir (183,184). Alanlı çalışmasında kombinasyon tedavileri dışlandığında 67 (%34,7) hastayı tedavisiz izlenirken, 68 (%35,2) hastaya kemoterapi, 20 (%10,4) hastaya kemoembolizasyon, 17 (%8,8) hastaya cerrahi ve 6 (3,1%) hastaya radyofrekans ablasyon uygulamıştır (168). Alanlı ark. çalışmasında sağkalım açısından değerlendirdiğinde cerrahi olanların ortalama sağkalımını 32 ay, lokal tedavi alanları 13 ay, kemoterapi alanları 4,6 ay ve tedavisiz kalanları ise 3 ay olarak belirtmiştir. Alacacioglu ve ark. yaptığı çalışmada 79 (%35,7) hastaya tedavi verilmediğini, 31 (%14) hastaya cerrahi veya nakil yapıldığını 111 (%50,2) hastaya palyatif tedavi (RFA, TAKE ve kemoterapi/hormonoterapi) uygulandığını belirtmişler ve sağkalım ile ilişkisi anlamlı bulmuşlardır (162). Verdiğimiz tek sıra tedavilerin oransal dağılımının literatür ile uyumlu olduğunu Türkiye’de yapılan bu iki çalışma destekler niteliktedir. Saito ve ark. 2009’daki çalışmalarında evre 1-2 hastalardan oluşan gruba verdikleri dört tedaviyi (cerrahi, RFA, TAKE ve PEI) karşılaştırmış ve 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalıma katkısını göstermişlerdir.

Çalışmamızda tek sıra tedavi ve sonrasında sorafenib verilen 47 hasta kendi arasında sağkalım açısından değerlendirildiğinde transplantasyon+sorafenib alan hastalar ortalama 26,4±4,1 ay yaşarken, cerrahi+sorafenib alanlar 18,9±6,8 ay, lokal ablatif tedavi+sorafenib alanlar 8,5±1,9 ay ve sorafenib+kemoterapi alanlar 14,1±2,4 ay yaşadığı görülmüş ve sağkalım analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Chen ve ark. yaptıkları bir çalışmada TAKE+sorafenib alanlarla sadece sorafenib alanları kıyaslanmış prognoz ve sağkalım açısından kombine tedavi almanın daha iyi olduğu gösterilmiştir (185). Literatürdeki bir çalışmada, ileri evre HSK’lı hastalarda cerrahi sonrasında adjuvan sorafenib alan hastaların yalnızca sorafenib alanlara göre sağkalımlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (186). Literatürdeki çalışmalar çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Zhao Li ve ark. 2019 tarihli meta-analizde sorafenibin istatistiksel olarak rekürrensiz sağkalım ve rekürrens oranı üzerinde anlamlı etkilerinin olduğunu saptamıştır (187).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza göre HSK hastaları ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle hastaların tedavileri güç ve prognozlarının kötü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızdaki sonuçlar erken tanının prognozun en önemli belirleyicisi olduğunu göstermektedir.

Genel olarak kronik karaciğer hastalığının semptomları ile başvurmakla beraber çok değişken semptomlar ile başvuruların olabileceği görüldü. Tüm hastalarımızın %82,5'inde kronik karaciğer hastalığı vardı. En sık olası etiyolojik nedenin hepatik viral etmenler olduğu gösterildi.

Çalışmamızda genel sağkalımın ortalama $14,6 \pm 1,3$ ay idi. Bir yıllık genel sağkalım %46,5'iken 5 yıllık sağkalım %7,4 idi.

Tüm hastalarda ECOG ($p=0,019$), ensefalopati ($p=0,009$), tümör odağı ($p=0,003$), tümör boyutu ($p=0,002$), portal ven invazyonu ($p<0,001$), metastaz, TNM evresi ($p<0,001$), AFP ($p<0,001$), AST ($p=0,003$), trombosit ($p=0,006$), bilirubin ($p=0,045$), LDH değeri ($p=0,003$), Child Pugh skoru ($p<0,001$) ve aldıkları tedavilerin hastaların sağkalımı ve prognozu hakkında yararlı olabileceği bulundu. Child Pugh skoru ve ECOG performansı yükseldikçe genel sağkalımın azaldığını tespit ettik.

Tedavi planı HSK konusunda uzman cerrahi, hepatoloji, medikal onkoloji, patoloji ve radyoloji uzmanlarından oluşan bir ekip ile kararlaştırılmalıdır.

Sadece tek tedavi uygulanan hastalardan cerrahi, yapılanların ortalama $24,4 \pm 8,1$ ay, transplantasyon yapılanlar $19,3 \pm 3,3$ ay, lokal ablatif tedavi yapılanlar $13 \pm 2,7$ ay, sorafenib alanlar $10,1 \pm 3,1$ ay ve KT alanlar $5,7 \pm 2,9$ ay yaşadığı ve cerrahi, transplantasyon ve lokal ablatif tedavinin sistemik tedavilerden daha fazla yaşam süresini arttırdığı saptandı ($p=0,009$).

Sistemik kemoterapinin hastaların yaşam sürelerini arttırmadığı ve sorafenib kullanım süresi arttıkça hastaların yaşam sürelerinin uzadığı saptandı.

HSK gelişimi engellemek için koruma önlemleri alınmalıdır. Viral hepatit yayılımını önlenmeli, bulaş hakkında eğitim verilmeli, aşı programlarına uyum

arttırılmalı ve tarama programına düzenli katılım sağlanmalıdır. Hepatit virüsleri ile enfekte kişilerin yakın takip ve tarama programında olması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncology*. 2001;2(9):533–43.
2. WHO. Bosman, F.T, Carneiro, F, Hruban, R.H, Theise, N.D. (eds.) *Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition*. 2010
3. Lata J. Chronic liver diseases as liver tumor precursors. *Dig Dis*. 2010;28:596–9.
4. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol*. 2012;56:1384–91.
5. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis*. 2011;15:223–43.
6. Theise ND. Cirrhosis and hepatocellular neoplasia: More like cousins than like parent and child. *Gastroenterology*. 1996;111:526–8.
7. Of A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study, Investigators.No 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Sep;28(3):751-5. authors listed. H 1998. No Title.
8. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta L.A.M. Epidemiology, Risk Factors, and Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;963:13–20.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L TD. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII. VIII. 2002.
10. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med*. 2008;148:820–6.
11. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*. 2003;139:817–23.
12. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Gastroenterology*. 2004;127:1372–80.
13. Okuda K. Epidemiology of primary liver cancer.T. Tobe et. al. (eds). *Primary Liver Cancer in Japan*.Tokyo, Springer Verlag,1992:3–4.
14. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, Tankurt E, Sarioğlu M, Ozenirler S, Akkiz H, Tözün N, Değertekin H, Okten A. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1022–8.
15. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley K V. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 38:158-68.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma -

- United States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:517-20.
17. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557-76.
 18. Max Parkin, Freddie Bray, J. Ferlay, Paola Pisani. Global cancer statistics, 2002. *A cancer J Clin*. 2002;55:74-108.
 19. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 1993;53:790-4.
 20. Prates MD, Torres FO. A cancer survey in Lourenço Marques, Portuguese East Africa. *J Natl Cancer Inst*. 1965;35:729-57.
 21. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-1273.e1.
 22. Dolar M.E. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2002 .
 23. Truant R, Antunovic J, Greenblatt J, Prives C, Cromlish JA. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation. *J Virol*. 1995;69:1851-9.
 24. Buendia MA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Adv Cancer Res*. 1992;59:167-226.
 25. Morris J.D.H, Eddleston A.L.W.F, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet Oncol*. 1995;346(8977):754-8.
 26. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med*. 1990;150:1051-4.
 27. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52.
 28. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19:271-85.
 29. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, Tanwandee T, Tao Q-M, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J, Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31.
 30. Shi Y, Wu YH, Wu W, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2012;32:231-40.
 31. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 1997;349:825-32.
 32. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular

- carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155:323–31.
33. Simonetti RG. Hepatitis C Virus Infection as a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992;116:97.
 34. De Mitri MS, Pisi E, Poussin K, Paterlini P, Brechot C, Baccarini P, D'Erricco A, Grigiani W, Alberti A, Pantisso P, Simon N, Beaugrand M. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet Oncol*. 1995;345:413-5.
 35. el-Refaie A, Savage K, Bhattacharya S, Khakoo S, Harrison TJ, el-Batanony M, Soliman el-S, Nasr S, Mokhtar N, Amer K, Scheuer PJ, Dhillon AP. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol*. 1996;24:277–85.
 36. Maki A, Kono H, Gupta M, Asakawa M, Suzuki T, Matsuda M, Fujii H, Rusyn I. Predictive power of biomarkers of oxidative stress and inflammation in patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1182–90.
 37. Suruki RY, Mueller N, Hayashi K, Harn D, DeGruttola V, Raker CA, Tsubouchi H, Stuver SO. Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: a nested case-control study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2521–5.
 38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, volumes 1 to 42. International Agency for Research on Cancer; 1987. 440 s.
 39. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A Follow-Up Study of Urinary Markers of Aflatoxin Exposure and Liver Cancer Risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3:3–10.
 40. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med (Baltim)*. 2004;38:613–9.
 41. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1150–9.
 42. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998;28:930–8.
 43. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1851–6.
 44. Chuang S-C, Lee Y-CA, Hashibe M, Dai M, Zheng T, Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1261–8.

45. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception*. 1991;43:643–52.
46. Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma. Incidental discovery after long-term oral contraceptive use. *West J Med*. 1991;155:416–8.
47. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007;47:506–13.
48. Chou Y-H, Chiou H-J, Tiu C-M, Chiou S-Y, Lee S-D, Hung G-S, Wu S-C, Kuo BI, Lee R-C, Chiang J-H, Chang T, Yu C. Duplex Doppler ultrasound of hepatic Schistosomiasis japonica: a study of 47 patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:18–23.
49. Qian G, Sun N, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3:3–10.
50. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303–10.
51. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:35–50
52. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Ghany MG, Morishima C, Goodman ZD, HALT-C Trial Group. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:138–48.
53. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917–23.
54. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972–8.
55. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:369–80.
56. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:881–91
57. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533–9.
58. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, Lindgren S,

- Löf L, Stål P, Wallerstedt S, Almer S, Sandberg-Gertzén H, Askling J. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125:1733–41.
59. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*. 2014;3:31–40.
 60. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3603–15.
 61. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: At the crossroads. *Gastroenterology*. 1999;116:193–207.
 62. Caballería L, Parés A, Castells A, Ginés A, Bru C, Rodés J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1160–3.
 63. Liu Y, He Y, Li T, Xie L, Wang J, Qin X, Li S. Risk of Primary Liver Cancer Associated with Gallstones and Cholecystectomy: A Meta-Analysis. Mittal B, editor. *PLoS One*. 2014;9:109733.
 64. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, Curley SA, Patt YZ, Vauthey JN, Glover KY, Kaseb A, Lozano RD, El-Deeb AS, Nguyen NT, Wei SH, Chan W, Abbruzzese JL, Li D. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: A case-control study in the United States. *J Hepatol*. 2009;50:334–41.
 65. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, Hsiao CK, Chen P-J, Chen D-S, Chen C-J, Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347:168–74.
 66. Severi T, Van Malenstein H, Verslype C, Van Pelt JF. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: Risk factors, classification, and therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(11):1409–20.
 67. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:7607.
 68. Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, Jirtle RL. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:10351–5.
 69. Salvucci M, Lemoine A, Azoulay D, Sebah M, Bismuth H, Reyns M, May E, Debuire B. Frequent microsatellite instability in post hepatitis B viral cirrhosis. *Oncogene*. 1996;13:2681–5.
 70. Park EJ, Lee JH, Yu G-Y, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*. 2010;140:197–208.
 71. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*. 2010;59:1303–7.

72. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51:1820–32.
73. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020–2.
74. European Association for the Study of the Liver: EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908–43.
75. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417–22.
76. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, Seeff LB, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Dienstag JL, Lok AS. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:64–74.
77. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, Wei TC. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 1984;86:1404–9.
78. Trevisani F, D’Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001;34:570–5.
79. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J*. 1971;4:408–11.
80. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline Management of Hepatocellular Carcinoma : An Update. *Hepatology*. 2010;42:1–35
81. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M del C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999;29:62–7.
82. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, Lok AS. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. 2003;37:1114–21.
83. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;27:273–8.
84. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology*. 2008;134:1342–51.
85. Primary Hepatic Carcinoma Workup: Laboratory Studies, Imaging Studies, Liver Biopsy. <https://emedicine.medscape.com/article/282814-workup> 21 Şubat 2018.
86. Whittingham TA. New and future developments in ultrasonic imaging. *Br J*

Radiol. 1997;70 Spec No:S119-32.

87. Saar B, Kellner-Weldon F. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2008;28:189–99.
88. Dodd GD, Miller WJ, Baron RL, Skolnick ML, Campbell WL. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159:727–33.
89. Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, Kim S. Detection of Hepatocellular Carcinoma: Value of Adding Delayed Phase Imaging to Dual-Phase Helical CT. *Am J Roentgenol.* 2002;179:67–73.
90. Ngan H. Lipiodol computerized tomography: How sensitive and specific is the technique in the diagnosis of hepatocellular carcinoma? *Br J Radiol.* 1990;63:771–5.
91. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, Zakher B, Pappas M, Graham E, Sullivan SD. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162:697–711.
92. Crippin JS. Biopsy of suspicious liver nodules: does it change management? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:296–8.
93. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK, Di Bisceglie AM. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:361–8.
94. Liu Y-W, Chen C-L, Chen Y-S, Wang C-C, Wang S-H, Lin C-C. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after fine needle biopsy. *Dig Dis Sci.* 2007;52:228–31.
95. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, Moutardier V, Farges O, Valla D. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2001;35:254–8.
96. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases Purpose and Scope. 2018;68.
97. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Schirmacher P, Vilgrain V. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236.
98. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:184–8.
99. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T KM. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by

- transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:184–8.
100. Otegbayo, JA, Atalabi, OM, Yakubu. Clinicoradiologic and sonographic patterns of metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Med Assoc*. 2006;98:1620–2.
 101. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51:1274–83.
 102. 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;44:217–31.
 103. Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: Complex and confusing. *Gastroenterology*. 2014;146:1599–602.
 104. Liu P-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Su C-W, Huang Y-H, Lee F-Y, Lin H-C, Huo T-I. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol*. 2016;64:601–8.
 105. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41:707–16.
 106. Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn Y.S, Kim M. Y, Park Y.O, Kim W.T, Byun J.H. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer ;112(2)*. 2008;352–61.
 107. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, Brouquet A, Adams RB. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: Expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2010;12(5):289–99
 108. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1471–4.
 109. Vauthey JN, Ribero D AE. 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.
 110. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ, Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698–711.
 111. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38.
 112. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
 113. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular

- carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734–9.
114. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164–71.
 115. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
 116. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163–73.
 117. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:56–66.
 118. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology*. 2000;31:1019–21.
 119. Huo T-I, Lin H-C, Hsia C-Y, Wu J-C, Lee P-C, Chi C-W, Lee S-D. The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1920–30.
 120. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1908–16.
 121. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology*. 2000;32:1224–9.
 122. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1908–16.
 123. RP B. Hepatitis B Virus. The Major Etiology of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10):1942-56.
 124. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of

- hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1207–9.
125. Delis SG, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, Athanassiou K, Kelekis D MJ. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Surg Oncol.* 2010;19(4):200–7.
 126. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *The Lancet Oncology.* 2012;13(1):11–22.
 127. Farinati F, Giacomini A, Vanin V, Sergio A, Burra P CU. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in clinical practice: the lesson from a 20-year multicentre experience in Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(2):195–202.
 128. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, Nguyen K, Schore A, Harper A, Edwards E. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transplant.* 2006;12:1504–11.
 129. Anderson JE, Hemming AW, Chang DC, Talamini MA, Mekeel KL. Are hepatocellular carcinoma patients more likely to receive liver resection in regions with longer transplant wait times? *Transplant Proc.* 2014;46:199–201.
 130. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, Rodés J, Bruix J. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002;50:123–8.
 131. Akyıldız Ü, Serkan K, Yalçın Türkay FC. Hepatosellüler Karsinom Tedavisi. *Güncel Gastroenteroloji.* 2011;15(3):184-9
 132. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology.* 2004;127:1714–23.
 133. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G et al. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *Am J Roentgenol.* 2005;184:207-11.
 134. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2005;129:122–30.
 135. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954;30:969–77.
 136. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Jarnagin WR, D’Angelica MI, Allen PJ, Erinjeri JP, Brody LA, O’Neill GP, Johnson KN, Garcia AR, Beattie C, Zhao B, Solomon SB, Schwartz LH, DeMatteo R, Abou-Alfa GK. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol.* 2016;34:2046–53.

137. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1989;170:783–6.
138. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;125(5):179–88.
139. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
140. Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, Chase J.L, Ring E.J, Maroney T.P. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1108–14.
141. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122:1609–19.
142. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist. *American Journal of Medicine*. 2007;120(3):194–202.
143. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1752–63.
144. Seinsträ BA, Defreyne L, Lambert B, Lam MGEH, Verkooijen HM, van Erpecum KJ, van Hoek B, van Erkel AR, Coenraad MJ, Al Younis I, van Vlierberghe H, van den Bosch MAAJ. Transarterial Radioembolization versus ChemoEmbolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13.
145. Lencioni R, De Baere T, Burrell M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, Martin RCG, O’Grady E, Real MI, Vogl TJ, Watkinson A, Geschwind JFH. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-loaded dc bead (DEBDOX): Technical recommendations.. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:980–5.
146. Vogl TJ, Naguib NNN, Nour-Eldin NEA, Rao P, Emami AH, Zangos S, Nabil M, Abdelkader A. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *European Journal of Radiology*. 2009;72:505–16.
147. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Brountzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:765–74.
148. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JJ. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56:464–73.
149. Thomas MB, O’Beirne JP, Furuse J, Chan ATC, Abou-Alfa G, Johnson P. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(4):1008–14.
150. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TWT, Lai PBS, Lau WY, Koh J, Mo FKF, Yu SCH, Chan AT, Hui P, Ma B, Lam KC, Ho WM, Wong HT, Tang A, Johnson PJ. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon α -

2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1532–8.

151. Park JW, Lee JH, Suh KS, Chung JW, Seong J, Lee JS, Tak WY, Bae SH, Yeon JE, Choi MS, Kim YJ, Lim YS, Kim JH, Kim DY, Kim HY, Kim BH, Lim HY, Kim KS, Kim SH, Choi GH, Kim DS, Kim JM, Cho JY, Lee HW, Yi NJ, Lee JM, Koh YH, Kim HB, Kim YK, Lee MW, Choi JY, Lee SS, Shin JH, Cho SB, Cho YK, Kim TH, Kim MS, Kim JH, Park HC, Kay CS, Chie EK. 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean Journal of Radiology. Korean Radiological Society*; 2015;16 (3):465–522.
152. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul J-L, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz J-F, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90.
153. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, Dhorancy S, Boleslawski E, Truant S, Pruvot F-R, Hebbor M, Ernst O, Mathuin P. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1193–201.
154. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, Lim YS, Kim KM, Kang YK. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68:1285–90.
155. *NCCN guidelines.* Hepatobiliary cancers version 1. 2020: 21–4.
156. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen YH, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54–63.
157. Greten T, Manns M, Korangy F. Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials.* 2008;3:31–9.
158. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2005;25:261–5.
159. Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, Matuda T, Kurosaki H, Tanaka S, Kumazaki T. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2167–71.
160. Can A, Dogan E, Bayoglu IV, Tatli AM, Besiroglu M, Kocer M, Dulger AC, Uyeturk U, Kivrak D, Orakci Z, Bal O, Kacan T, Olmez S, Turan N, Ozbay MF, Alacacioglu A. Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:2923–7.
161. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M, Kılıç ZMY, Kaçar S, Tunç B, Şaşmaz N. Data of Hepatocelüler carsinoma from single center: A retrospective study. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2009;8(1): 18-23
162. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, Alkis N,

- Karaoglu A, Tarhan O, Unek T, Yilmaz U. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:683–8.
163. Yalçın K, Yakut M, Değertekin H, Türkdoğan K, Harputluoğlu M, Bahçecioğlu IH, Kadayıfçı A, Okçu N, Yılmaz N. Clinical and epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma cases in east and Southeastern region of Turkey: A multicenter retrospective study. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2013;33:806–13.
 164. Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Longer survival in female than male with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:267–72.
 165. Rosellini SR, Arienti V, Nanni O, Ugenti F, Tassinari M, Camporesi C, Boriani L, Versari G, Costa PL, Amadori D, Miglio F, Gasbarrini G. Hepatocellular carcinoma. Prognostic factors and survival analysis in 135 Italian patients. *J Hepatol*. 1992;16:66–72.
 166. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, Aksu G, Camlica H, Aykan NF. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2004;489–93
 167. Lee SS, Shin HS, Kim HJ, Lee SJ, Lee HS, Hyun KH, Kim YH, Kwon BW, Han JH, Choi H, Kim BH, Lee JH, Kang HY, Shin HD, Song IH. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Korean J Hepatol*. 2012;18:48.
 168. Alanlı R, Köş T. F, Uncu D, Yazıcı O, Özdemir N, Aksoy S, Yılmaz N, Abaylı E, Zengin N, Tuğba KÖŞ Manisa Devlet Hastanesi F, Onkoloji Bölümü T. Hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi Clinical features and prognostic factors of hepatocellular carcinoma patients; single center experience. *Türk Onkol Derg*. 2013;28:143–9.
 169. Yaprak O, Akyıldız M, Dayangac M, Demirbas BT, Guler N, Dogusoy GB, Yuzer Y, Tokat Y. AFP level and histologic differentiation predict the survival of patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11:256–61.
 170. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, Klempnauer J, Galanski M, Manns MP. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer*. 2005;92:1862–8.
 171. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective cohort study. *Br Med J*. 2004;328:983–6.
 172. Saito H, Masuda T, Tada S, Ebinuma H, Yamagishi Y, Ojiro K, Inoue M, Hibi T. Hepatocellular carcinoma in Keio Affiliated Hospitals - Diagnosis, treatment, and prognosis of this disease. *Keio Journal of Medicine*. 2009;58:161–75.
 173. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, Hellerbrand C. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med*. 2010;3:169–79.

174. Abdelaziz AO, Elbaz TM, Shousha HI, Ibrahim MM, El-Shazli MAR, Abdelmaksoud AH, Aziz OA, Zaki HA, Elattar IA, Nabeel MM. Survival and prognostic factors for hepatocellular carcinoma: An Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15:3915–20.
175. Dogan E, Yalcin S, Koca D, Olmez A. Clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:2985–90.
176. Selby LKE, Tay RXY, Woon WWL, Low JK, Bei W, Shelat VG, Pang TCY, Junnarkar SP. Validity of the Barcelona Clinic Liver Cancer and Hong Kong Liver Cancer staging systems for hepatocellular carcinoma in Singapore. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24:143–52.
177. Siegel AB, Conner K, Wang S, Jacobson JS, Hershman DL, Hidalgo R, Verna EC, Halazun K, Brubaker W, Zaretsky J, Moniodis A, Delgado-Cruzata L, Dove L, Emond J, Kato T, Brown RS, Neugut AI. Smoking and hepatocellular carcinoma mortality. *Exp Ther Med*. 2012;3:124–8.
178. Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: Prognostic features and survival. *Gut*. 2001;48:103–9.
179. Nouse K, Ito YM, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ohashi Y, Yamamoto K. Prognostic factors and treatment effects for hepatocellular carcinoma in Child C cirrhosis. *Br J Cancer*. 2008;98:1161–5.
180. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer*. 1996;77:2217–22.
181. Akahoshi H, Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Ohtani M, Isomoto H, Matsumoto T, Takeshima F, Nakao K. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2010;23:1317–23.
182. Xiao J, Li G, Lin S, He K, Lai H, Mo X, Chen J, Lin Y. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma patients treated by transarterial chemoembolization. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:1114–23.
183. Dai Y, Li C, Wen TF, Yan LN. Comparison of liver resection and transplantation for Child-pugh A cirrhotic patient with very early hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *Pakistan J Med Sci*. 2014;30:996.
184. Koniaris LG, Levi DM, Pedroso FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, Tang J, Anderson M, Misra S, Solomon NL, Jin X, Dipasco PJ, Byrne MM, Zimmers TA. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Annals of Surgery*. 2011;254(3):527–38.
185. Chen J, Pang P, Meng X, Zhou B, Huang W, Guo Y, Zhu K, Shan H. [Clinical observation of transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with different types of portal vein tumor thrombosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93:663–7.
186. Xia F, Wu LL, Lau WY, Huan HB, Wen XD, Ma KS, Li XW, Bie P. Adjuvant sorafenib after heptectomy for Barcelona Clinic Liver Cancer-stage C hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5384–92.

187. Li Z, Gao J, Zheng SM, Wang Y, Xiang X, Cheng Q, Zhu J. The efficacy of sorafenib in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after resection: a systematic review and meta-analysis. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2020;112:201–10.

