



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

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANILI HASTALARDA  
SAĞKALIM İLE PIV ve SIRI SKORU İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem Esra YILDIRIM**

**Antalya, 2025**



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

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANILI HASTALARDA  
SAĞKALIM İLE PIV ve SIRI SKORU İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem Esra YILDIRIM**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım başta iç hastalıkları anabilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Ramazan SARI olmak üzere tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tezimin her aşamasında kıymetli fikirleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocam Sayın Prof.Dr. İnci SÜLEYMANLAR'a,

Hayatımın hem akademik hem de sosyal alanlarında bana destek olan Sayın Doç.Dr. Özlem ÇAKIN'a

Bana hem uzmanlık hem ablalık yapan Uzm.Dr. Melike Yüce AKTEPE ve Uzm.Dr. Mine NOKAY'a

Tezin istatistiksel analizindeki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Merve GÜNER'e

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve kardeşime  
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....              | VI |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                             | IX |
| TABLolar DİZİNİ.....                             | IX |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....                            | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                           | 1  |
| 2.1 Epidemiyoloji.....                           | 1  |
| 2.2 Etiyoloji.....                               | 2  |
| 2.2.1 Virüsler.....                              | 2  |
| 2.2.2 Alkol.....                                 | 3  |
| 2.2.3 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı..... | 4  |
| 2.2.4 Metabolik Sendrom.....                     | 4  |
| 2.2.5 Kalıtsal Hastalıklar.....                  | 4  |
| 2.2.6 Kimyasal Karsinogenler.....                | 5  |
| 2.3 Tarama.....                                  | 5  |
| 2.4 Tanı.....                                    | 7  |
| 2.5 Evreleme.....                                | 9  |
| 2.5.1 Child-Pugh Sınıflaması.....                | 10 |
| 2.5.2 MELD Skoru.....                            | 11 |
| 2.5.3 TNM Evrelemesi.....                        | 12 |

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.5.4 BCLC Evrelemesi.....</b>                     | <b>13</b> |
| <b>2.5.5 Okuda Evrelemesi.....</b>                    | <b>14</b> |
| <b>2.5.6 CLIP Evrelemesi.....</b>                     | <b>14</b> |
| <b>2.5.7 JIS Evrelemesi.....</b>                      | <b>15</b> |
| <b>2.5.8 ALBI Grade.....</b>                          | <b>15</b> |
| <b>2.6 Tedavi.....</b>                                | <b>16</b> |
| <b>2.7 PIV ve SIRI Skoru.....</b>                     | <b>17</b> |
| <b>3.GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>                         | <b>18</b> |
| <b>3.1 Hasta Popülasyonunun Toplanması.....</b>       | <b>18</b> |
| <b>3.2 Kullanılan Parametreler.....</b>               | <b>19</b> |
| <b>3.3 Veri Toplamak için Kullanılan Araçlar.....</b> | <b>20</b> |
| <b>3.4 İstatistiksel Analiz.....</b>                  | <b>20</b> |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                               | <b>21</b> |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>                      | <b>43</b> |
| <b>6. ÖZET.....</b>                                   | <b>50</b> |
| <b>7. ABSTRACT.....</b>                               | <b>52</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR.....</b>                              | <b>54</b> |
| <b>9. AKADEMİK BEYAN.....</b>                         | <b>70</b> |
| <b>10.EKLER.....</b>                                  | <b>71</b> |

**Ek 1.Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı**

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| <b>HCC</b>      | Hepatosellüler Karsinom                              |
| <b>HBV</b>      | Hepatit B virüsü                                     |
| <b>HCV</b>      | Hepatit C virüsü                                     |
| <b>PIV</b>      | Pan-immune Inflammation Value                        |
| <b>SIRI</b>     | Systemic Inflammatory Response Index                 |
| <b>DSÖ</b>      | Dünya Sağlık Örgütü                                  |
| <b>GLOBOCAN</b> | Küresel Kanser Gözlemevi                             |
| <b>DNA</b>      | Deoksiribonükleik asit                               |
| <b>RNA</b>      | Ribonükleik asit                                     |
| <b>ER</b>       | Endoplazmik retikulum                                |
| <b>HDV</b>      | Hepatit D virüsü                                     |
| <b>HIV</b>      | İnsan immün yetmezlik virüsü                         |
| <b>AYKH</b>     | Alkolik yağlı karaciğer hastalığı                    |
| <b>NAYKH</b>    | Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı                |
| <b>DM</b>       | Diabetes mellitus                                    |
| <b>VK</b>       | Vinil Klorid                                         |
| <b>PAH</b>      | Polisiklik aromatik hidrokarbonlar                   |
| <b>4-ABF</b>    | 4-aminobifenil                                       |
| <b>AASLD</b>    | America Association for the Study of Liver Diseases  |
| <b>USG</b>      | Ultrasonografi                                       |
| <b>EASL</b>     | European Association for the Study of the Liver      |
| <b>PAGE-B</b>   | Platelet Age Gender-HBV                              |
| <b>APASL</b>    | Asian Pacific Association for the Study of the Liver |
| <b>AFP</b>      | Alfa Feto Protein                                    |
| <b>DCP</b>      | Des- $\gamma$ -Karboksi Protrombin                   |
| <b>PIVKA-II</b> | Prothrombin-induced by Vitamin K absence-II          |
| <b>VEGF</b>     | Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü                   |
| <b>BT</b>       | Bilgisayarlı Tomografi                               |

|              |                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MRG</b>   | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                     |
| <b>PET</b>   | Pozitron Emisyon Tomografisi                                                      |
| <b>FDG</b>   | Florodeoksiglukoz                                                                 |
| <b>TNM</b>   | Tümör-Nodül-Metastaz                                                              |
| <b>BCLC</b>  | Barcelona Clinic Liver Cancer                                                     |
| <b>CLIP</b>  | Cancer of the Liver Italian Program                                               |
| <b>JIS</b>   | Japan Integrated Staging                                                          |
| <b>ALBI</b>  | Albümin- Bilirubin                                                                |
| <b>MELD</b>  | Model for End-Stage Liver Disease                                                 |
| <b>TIPS</b>  | Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant                                      |
| <b>INR</b>   | International Normalized Ratio                                                    |
| <b>Na</b>    | Sodyum                                                                            |
| <b>AJCC</b>  | American Joint Commission on Cancer                                               |
| <b>UICC</b>  | Union Internationale Contre le Cancer                                             |
| <b>TAKE</b>  | Transarteriyel Kemoembolizasyon                                                   |
| <b>TARE</b>  | Transarteriyel Radyoembolizasyon                                                  |
| <b>Y-90</b>  | Yttrium-90                                                                        |
| <b>EBRT</b>  | External Beam Radiation Therapy                                                   |
| <b>RILD</b>  | Radiation-induced Liver Disease                                                   |
| <b>TKİ</b>   | Tirozin kinaz inhibitörü                                                          |
| <b>MDR-1</b> | Çoklu ilaç direnci -1                                                             |
| <b>5-FU</b>  | 5-fluorouracil                                                                    |
| <b>ICI</b>   | İmmun Checkpoint inhibitörleri                                                    |
| <b>NLR</b>   | Neutrophil to Lymphocyte Ratio                                                    |
| <b>PLR</b>   | Platelet to Lymphocyte Ratio                                                      |
| <b>MLR</b>   | Monocyte to Lymphocyte Ratio                                                      |
| <b>ICD</b>   | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| <b>AST</b>   | Aspartat Aminotransferaz                                                          |

|                |                             |
|----------------|-----------------------------|
| <b>ALT</b>     | Alanin Aminotransferaz      |
| <b>GGT</b>     | Gama-glutamil transferaz    |
| <b>ALP</b>     | Alkalen Fosfataz            |
| <b>AST/ALB</b> | AST-Albümin oranı           |
| <b>mL</b>      | Mililitre                   |
| <b>U</b>       | Ünite                       |
| <b>L</b>       | Litre                       |
| <b>dL</b>      | Desilitre                   |
| <b>µg</b>      | Mikrogram                   |
| <b>MERNİS</b>  | Merkezi Nüfus İdare Sistemi |
| <b>EAA</b>     | Eğri altında kalan alan     |
| <b>GA</b>      | Güven aralığı               |
| <b>TAM</b>     | Tümör ilişkili makrofajlar  |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|            |                                                                                            |    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1. | İnflamatuvar göstergelerin 3 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği).....  | 26 |
| Şekil 4.2. | İnflamatuvar göstergelerin 6 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği).....  | 30 |
| Şekil 4.3. | İnflamatuvar göstergelerin 12 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)..... | 33 |
| Şekil 4.4. | İnflamatuvar göstergelerin 24 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)..... | 37 |
| Şekil 4.5. | İnflamatuvar göstergelerin 60 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)..... | 40 |

## TABLolar DİZİNİ

|                |                                                                                    |    |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.3.1.   | AFP cut-off değerlerine göre sensitivite ve spesifite değerleri (26).....          | 7  |
| Tablo 2.5.1.1. | Child-Pugh Skorlama Sistemi (38).....                                              | 10 |
| Tablo 2.5.3.1. | TNM Evrelemesi Özellikleri (45).....                                               | 12 |
| Tablo 2.5.4.1. | BCLC Evreleri .....                                                                | 13 |
| Tablo 2.5.6.1. | CLIP Evrelemesi (36).....                                                          | 14 |
| Tablo 4.1.     | Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri.....                                 | 21 |
| Tablo 4.2.     | Çalışma popülasyonunun karaciğer hastalığına yönelik özellikleri.....              | 22 |
| Tablo 4.3.     | Çalışma popülasyonunun HCC'ye yönelik aldıkları tedavilerin değerlendirilmesi..... | 24 |

|             |                                                                                                                             |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tablo 4.4.  | Çalışma popülasyonunun 3 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi .....25            |
| Tablo 4.5.  | İnflamatuvar göstergelerin 3 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.....26                            |
| Tablo 4.6.  | Çalışma popülasyonunun 3. aydaki sağ kalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması.....27 |
| Tablo 4.7.  | Çalışma popülasyonunun 6 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi .....29            |
| Tablo 4.8.  | İnflamatuvar göstergelerin 6 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.....30                            |
| Tablo 4.9.  | Çalışma popülasyonunun 6. aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması.....31  |
| Tablo 4.10. | Çalışma popülasyonunun 12 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.....32            |
| Tablo 4.11. | İnflamatuvar göstergelerin 12 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.....34                           |
| Tablo 4.12. | Çalışma popülasyonunun 12. aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması.....34 |
| Tablo 4.13. | Çalışma popülasyonunun 24 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi .....36           |
| Tablo 4.14. | İnflamatuvar göstergelerin 24 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.....37                           |
| Tablo 4.15. | Çalışma popülasyonunun 24.aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması.....38  |
| Tablo 4.16. | Çalışma popülasyonunun 60 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.....39            |
| Tablo 4.17. | İnflamatuvar göstergelerin 60 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.....41                           |
| Tablo 4.18. | Çalışma popülasyonunun 60. aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması.....42 |

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HCC) , hepatik kanserlerin %90'ını oluşturmakta olup en sık risk faktörleri arasında hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) gibi kronik inflamasyon ve siroza neden olan enfeksiyonlar, hemakromatozis gibi metabolik hastalıklar, obezite, diyabet ve steatohepatit sayılabilir (1). HCC etiyolojisinde genetik ve epigenetik etmenler birlikte rol oynar (1, 2). Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen HCC halen genel anlamda geç tanı koyulan ve kötü prognozla ilişkilendirilen bir malignitedir (2). Bu çalışmada da sistemik inflamasyon parametrelerinden olan Pan-immune Inflammation Value (PIV) ve Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)'nin HCC'de sağkalımla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Epidemiyoloji

HCC, karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörü (%70-85) olup yüksek mortalite oranına sahiptir (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Küresel Kanser Gözlemevi (GLOBOCAN) veritabanına göre 2020 yılında 905.700 yeni karaciğer kanseri vakası ve 830.200 karaciğer kanseri nedeniyle ölüm bildirilmiştir. Bu rakam 2020 yılındaki tüm yeni kanser vakalarının %4,7'sini ve kanser ilişkili ölümlerin %8,3'ünü oluşturmaktadır. Karaciğer kanseri dünya çapında en sık görülen altıncı kanser türüdür ve kanser ilişkili ölümlerin en sık üçüncü sebebidir. Yeni primer karaciğer kanseri vakalarının 2020-2040 yılları arasında ciddi oranda artacağı öngörülmektedir (3,4).

Risk faktörlerinin değişken prevalansı nedeniyle HCC görülme sıklığı dünya çapında değişkenlik göstermektedir. Eldeki veriler vakaların yaklaşık % 72'sinin Asya'da (%50'den fazlası Çin'de), 10'unun Avrupa'da, %7,8'nin Afrika'da, %5.1'inin Kuzey Amerika'da, %4.6'sının Latin Amerika'da ve %0.5'nin Avustralya'da saptandığına işaret etmektedir (5). Erkeklerde HCC görülme sıklığı kadınlardan 2-4 kat daha fazladır ve en yüksek insidans 45-65 yaş grubundadır. Mortalite / insidans oranı 0.95 olup bu sayı HCC'nin kötü prognozunu yansıtmaktadır (6).

## 2.2. Etiyoloji

Etiyolojisinde birçok farklı risk faktörünün rol oynadığı HCC gelişimi oldukça kompleks bir tablodur (6).

Çoğunlukla (%80-90) siroz zemininde ortaya çıkar. Hepatosit nekrozuna ve rejenerasyonuna neden olan inflamasyonla sonuçlanan hepatik hasar, HCC gelişiminin ilk basamağıdır (6, 7). Hepatik hasar ve inflamasyon, telomerlerde kısalma, reaktif oksijen türlerinin serbest kalması ve mikroçevredeki sinyal değişiklikleri ile hepatokarsinogeneze katkıda bulunur. Ayrıca kronik inflamasyon, miyofibroblast aktivasyonu ile fibroz ve siroza yol açar (8). Sonuç olarak inflamasyon nedeniyle karaciğerde fibroz, siroz ve HCC görülür (6, 7, 8).

Başlıca risk faktörleri :

### 2.2.1. Virüsler

Dünya çapındaki HCC vakalarının yaklaşık %80'ine kronik HBV ve HCV enfeksiyonları neden olmaktadır. HCV prevalansının en yüksek olduğu bölge olan Kuzey Afrika hariç, çoğu Afrika ve Doğu Asya ülkesinde kronik HBV enfeksiyonu HCC'nin en sık nedenidir. Orta Asya'nın bazı bölgeleri, Kuzey Afrika, Orta Doğu (özellikle Mısır), Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da ise HCC'nin en sık virüs ilişkili sebebi HCV'dir (9).

Enfekte olmayan bireylerle kıyaslandığında kronik HBV enfeksiyonunun HCC gelişim riskini 15-20 kat, kronik HCV enfeksiyonunun ise 20-30 kat artırdığı gösterilmiştir (7) . HBV ve HCV'ye bağlı gelişen HCC, genellikle hastalarda siroz geliştikten sonra uzun süreli kronik hepatite bağlı olarak ortaya çıkar (9).

HBV, Hepadnaviridae familyasına ait, kısmen çift sarmallı dairesel bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür. Bu nedenle HBV genomu konak genomuna entegre olabilir. Bu entegrasyon HBV'nin insan genomunda p53 inaktivasyonu, inflamasyon ve oksidatif stres yolu ile hepatokarsinogenezi tetiklemesine imkan sağlar. Sonuç olarak HBV hem sirotik hem de non-sirotik süreçlerle HCC gelişmesine neden olabilir. HCV ise Flaviviridae familyasına ait tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA)

virüsüdür. Bu sebeple HCV genetik materyali konağın genomuna entegre olamaz. HCV kaynaklı hepatokarsinogenez ise HCV proteinlerinin transkripsiyonel düzenleme, sitokin modülasyonu, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum (ER) stresini indüklemesi gibi çeşitli yollarla kronik inflamasyonu tetiklemesi ve inflamasyonun ilerleyen süreçlerde HCC gelişimine neden olması yolu ile gerçekleşir (6).

HBV ve HCV enfeksiyonlarının tedavisi ile HCC gelişme riski azaltılabilir (10,11). Yapılan çalışmalar hem HBV hem de HCV’de viral yükün HCC gelişimi ile korelasyon gösterdiğine işaret etmektedir (11,12). HBV ve HCV koenfeksiyonunun, sadece HBV veya sadece HCV monoenfeksiyonu ile karşılaştırıldığında HCC riskini daha çok artırdığı saptanmıştır (13).

Kronik HBV’li hastalarda eşlik eden Hepatit D virüsü (HDV) enfeksiyonu varlığı HCC gelişim riskini artırır (14). İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda genel popülasyona göre HCC sıklığı daha yüksektir. Bunun bir sebebi de bu hastalardaki HBV ve HCV koenfeksiyonlarıdır (15).

### **2.2.2.Alkol**

Aşırı alkol alımı alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AYKH), siroz ve HCC’ye neden olur. Alkole bağlı sirozun görülme sıklığı %1-3 civarında olup coğrafi bölgeye bağlı değişiklik göstermekle birlikte HCC vakalarının %15-30’unu oluşturduğu tespit edilmiştir (16). Ayrıca fazla alkol tüketiminin diğer HCC risk faktörleri ile sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır (6). Alkole bağlı HCC gelişimi diğer siroz formlarıyla, özellikle de non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile benzer patofizyolojik süreçleri paylaşırsa da bu hastalarda alkole özgü farklı proonkogenik mekanizmaların varlığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (16).

### 2.2.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Younossi ve ark. (17) tarafından yapılan 1989-2015 yıllarını kapsayan bir metaanalizde NAYKH global prevalansı %25.24 olarak tespit edilmiştir. Obezite, diabet ve metabolik sendrom sıklığının artışına paralel olarak NAYKH sıklığı da son yıllarda artış göstermektedir (7). NAYKH, kronik karaciğer hastalığı ve HCC'nin yaygın sebeplerinden biridir (9). Çalışmalar NAYKH'ya bağlı HCC'lerin tüm HCC vakalarının yaklaşık %13'ünü oluşturduğunu göstermektedir. NAYKH'nın HCC'ye ilerleme mekanizması karmaşıktır. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, yağ dokusunda yeniden şekillenme, oksidatif stres, ER stresi, bağışıklık sistemindeki değişiklikler, genetik değişiklikler gibi birden fazla eş zamanlı durum steatozun nekroinflamasyon ve hepatokarsinogeneze ilerlemesine yol açar (6).

### 2.2.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun bir bileşeni olan Diabetes Mellitus (DM)'un HCC vakalarının yüzde yedisinde altta yatan sebep olduğu gösterilmiştir (18). Sistemik analizlere göre DM, HCC gelişim riskini diabetik olmayan kontrollere göre yaklaşık iki buçuk kat artırmaktadır (19).

DM; hiperglisemi, insülin direnci, hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü sinyal yollarının aktivasyonu gibi patofizyolojik mekanizmalar üzerinden HCC gelişimine neden olur (6). NAYKH'nın ana sebeplerinden biri olan obezitenin HCC vakalarının yüzde dokuzu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,18). Obez hastalarda HCC riskindeki artışın mikroRNA düzensizlikleri, artan oksijen radikalleri, adipokinlerdeki düzensizlikler, değişen bağırsak mikrobiyotası ve yağ dokusunun yeniden şekillenmesi ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (6).

### 2.2.5. Kalıtsal Hastalıklar

$\alpha$ 1- antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, hereditör hemokromatozis, hepatik porfiri gibi bazı kalıtsal hastalıklarda artan inflamasyon ve hepatosellüler hasara bağlı olarak HCC gelişme riski sağlıklı kontrollere göre yüksektir (6).

### 2.2.6. Kimyasal Karsinojenler

Aflatoksinler, vinil klorid(VK), polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), 4-aminobifenil (4-ABF), arsenik gibi karsinojenler de HCC gelişimine neden olabilir. Aflatoksin-1, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen bir metabolittir (20). Özellikle nemli koşullarda saklanan mısır, fıstık, soya fasülyesi gibi gıdaların *Aspergillus* ile kontaminasyonu ile gıdalara geçiş gösterebilir (6). Aflatoksinlerin p53 tümör supresyon geni, K-ras ve N-ras onkogenlerinde mutasyona neden olarak HCC gelişimini tetiklediği gösterilmiştir. VK, plastik sanayide sık kullanılan gaz formda bir karsinojendir. Respiratuar yolla maruziyetinden sonra hepatositlerde sitokrom p450 ile metabolize olur. Yapılan çalışmalarda VK maruziyeti olan HCC vakalarında K-ras-2 mutasyonu ve p53 geninde nokta mutasyonları saptanmıştır. Organik maddelerin yanması sırasında ortaya çıkan PAH; sigara, kirli hava, tütsülenmiş ve kömürde kızartılmış gıdalar gibi ürünlerde bulunur. Sigara, PAH dışında N-nitrozaminler ve 4-ABF gibi başka karsinojenleri de içerir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar PAH ve 4-ABF maruziyeti ile HCC gelişimi arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Arsenik, karaciğer de dahil olmak üzere çeşitli dokularda malignite gelişimine neden olabilir. Oksidatif DNA hasarı, kazanılmış apoptotik tolerans, hiperproliferasyon, DNA onarımında bozulma, DNA metilasyonunda değişiklik gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden hepatokarsinogenezi tetikleyebilir (20).

### 2.3. Tarama

Çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı ve siroz bağlamında ortaya çıkan HCC, genellikle ileri evrelerde tanı alır. Hastalığın erken evrelerde tanınması ise daha yüksek sağkalım ile ilişkilidir. Bu nedenle kılavuzlar HCC riski taşıyan hastaların taranmasını önermektedir. Ancak kılavuzların önerilerine rağmen dünya genelinde HCC tarama programlarının uygulanma oranı düşüktür (21) .

Sirozlu hastalarda HCC gelişme riski yıllık yüzde iki ila dört civarındadır. Bu risk göz önüne alınarak uluslararası kılavuzlar, karaciğer hastalığının etiyolojisinden bağımsız olarak tüm sirozlu hastalarda HCC taranmasını önermektedir. Ancak

taramanın sağlayacağı etkinliğe tüm sirotik hasta gruplarında benzer olmayacaktır. Örneğin Child-Pugh sınıf C sirozu olan hastalarda etkili tedavi seçeneklerinin eksikliği de göz önüne alınarak bazı kılavuzlarda karaciğer nakli planlanmadıkça HCC taraması yapılması önerilmez. Yine kılavuzlar arasında taramanın sıklığı ve taramada kullanılacaklar metodlar açısından da farklılıklar gözlenebilmektedir (21).

2018'de yenilenen America Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzu Child-Pugh sınıf A ve B sirozu olan, Sınıf C sirozu olup karaciğer nakil listesinde olan hastalar ve sirotik olmayan kronik HBV hastalarının ın altı ayda bir Ultrasonografi (USG) eşliğinde taranmasını önermektedir. Biyomarker takibi rutin önerilmemekte olup hekim kararına bırakılmıştır (21, 22).

Yine European Association for the Study of the Liver (EASL) kılavuzu AASLD kılavuzuna benzer şekilde Child-Pugh sınıf A ve B sirozu, Sınıf C sirozu olup hastanın nakil listesinde olması, sirozu olmayan kronik HBV'li hastalarda ise köprüleşme fibrozu olması veya orta-yüksek HCC riski olması durumunda yani PAGE-B (Platelet Age Gender-HBV) skoru on ve üzerinde ise altı ayda bir deneyimli personel tarafından yapılacak olan USG ile tarama önerilmektedir. Biyomarker takibi önerilmemektedir (21, 23). PAGE- B skoru hastanın yaş, cinsiyet ve trombosit sayısı ile hesaplanır. 0-25 arası puanlamada dokuz puan ve altı düşük riskli grubu, on-on yedi puan arası orta riskli grubu, 18-25 puan ise HCC gelişimi açısından yüksek riskli grubu temsil eder (24).

Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) kılavuzu ise sirozu olan tüm hastalar, sirozu olmayan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalardan Asyalı kadınlarda >50 yaş, Asyalı erkeklerde >40 yaş, Afrikalılarda >20 yaş ve ailede HCC öyküsü olanların altı ayda bir USG ve Alfa Feto Protein (AFP) ile taranmasını önermektedir (21).

Normal fizyolojide AFP, gebeliğin ilk üç ayında fetal karaciğer ve yolk sac tarafından üretilen bir glikoprotein olup doğumdan sonra hızla azalır ve geri kalan yaşam boyu düşük seviyelerde kalır. Lektin afinitelerine göre sınıflanmış olan üç ana izoformu mevcuttur: AFP-L1, AFP-L2 ve AFP-L3. AFP ekspresyonu temel olarak transkripsiyonel seviyede düzenlenir. AFP'nin HCC'de %60-80 oranında eksprese

edildiği gösterilmiş olsa da bu ekspresyonu düzenleyen genetik mekanizmalar tam olarak karakterize edilememiştir (25). Ancak AFP yüksekliği hem hepatik hem non-hepatik sebeplerle benign ve malign hadiselerde görülebilir. Sensitivite ve spesifitesi farklı cut-off değerlerinin baz alınışına göre değişiklik göstermekle birlikte sınırlıdır (26, 27).

**Tablo 2.3.1. AFP cut-off değerlerine göre sensitivite ve spesifite değerleri (26)**

| AFP CUT-OFF DEĞERİ SENSİTİVİTE SPESİFİTE |              |        |
|------------------------------------------|--------------|--------|
| 20 ng/mL                                 | Yaklaşık %60 | 90%    |
| 50 ng/mL                                 | 47%          | 96%    |
| 100 ng/mL                                | 31,20%       | 98,80% |
| 400 ng/mL                                | 17%          | 99,40% |
| AFP : Alfa Feto Protein                  |              |        |

Çalışmalar üç ana izoformdan biri olan AFP-L3'ün HCC için en spesifik form olduğunu göstermektedir (28).

Des-γ-Karboksi Protrombin (DCP) diğer adıyla Prothrombin-induced by Vitamin K absence-II (PIVKA-II) malign hücrelerde protrombin prekürsörünün posttransplant karboksilasyonunda kazanılmış bir defekte bağlı ortaya çıkan bir molekül olup koagülasyonda rol oynamaz. DCP'nin taramada etkinliği halen tartışmalıdır. Taramada DCP'nin AFP ve/veya AFP-L3 ile kombine kullanımının sensitivite ve spesifite üzerine etkisiyle ilgili tartışmalar sürmektedir. AFP ve DCP dışında osteopontin, glipikan-3, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), golgi protein -73, anjiopietin -2, insülin büyüme faktörü-1, hepatik büyüme faktörü gibi diğer biyomarkerların HCC taramasında kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (28).

## 2.4 Tanı

Tanı anındaki semptomlar genellikle hepatik rezervin derecesiyle ilişkilidir. Sirotik hastalar asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, sarılık gibi dekompanzasyon belirtileri ile başvurabilir. Hastalar bazen tümörün büyümesi ve mekanik etkilere bağlı

olarak sağ üst kadranda ağrı, şişkinlik, iştahsızlık, zayıflama gibi semptomlarla karşımıza gelebilir. Nadiren tümör rüptürü görülebilir. Bu hastalar karın ağrısı, hipotansiyon ve peritoneal irritasyon bulguları ile doktora başvurabilir. Ekstrahepatik yayılım ve paraneoplastik bulgular saptanabilir. HCC en sık kemik, akciğer ve karın içi diğer organlara metastatik yayılım gösterir. Kemik ağrısı gibi metastaza bağlı komplikasyonlar HCC'nin ilk ortaya çıkış belirtisi olabilir. HCC'de paraneoplastik belirtiler nadiren görülmekle birlikte hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, gastrin ve vazoaktif intestinal peptid salgılamasına bağlı sulu ishal, dermatomiyozit gibi tablolar doktora başvurunun ilk sebebini oluşturabilir (29).

Tanı koyarken görüntüleme için USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılabilir. USG, non-invaziv olması ve kolay ulaşım sağlanması nedeniyle sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ancak HCC'yi saptamada sensitivite ve spesifitesi düşüktür (30). Sirotik hastalarda yapılan çalışmalarda sensitivitesinin %35'e, pozitif prediktif değerinin ise %15'e kadar düşebildiği gösterilmiştir (29). Lezyonun morfolojik özellikleri, altta yatan karaciğer hastalığının parankimdeki etkileri ve şiddeti, hastanın obez olması, abdominal yağlanmanın derecesi, intraabdominal gaz, daha önce yapılan cerrahiler, kullanılan cihazın kalitesi gibi birçok faktör USG'nin HCC taramasındaki etkinliği üzerinde rol oynar (31).

Klasik HCC, BT'de arteriyel fazda enhansman, portal fazda/gecikmiş fazda washout ve nodülün çevresinde bir psödokapsül ile karakterizedir. Bunun yanısıra internal mozaik pattern izlenmesi, yağlanma varlığı, vasküler invazyon ve altı aydan kısa intervallerle çekilen BT'lerde %50 veya daha fazla büyüme saptanması HCC açısından tipiktir (32). Roberts ve ark. (33) tarafından yapılan bir metanalizde BT'nin HCC'yi saptamada sensitivitesi %66, spesifitesi %92 olarak saptanmıştır. Ekstrahepatik abdomenin de görüntülemesini sağlaması, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olması nedeniyle sık tercih edilir. USG'ye kıyasla dezavantajlı yönü radyasyon maruziyetine neden olmasıdır (30).

Yine Roberts ve ark. (33) tarafından yapılan çalışmada MRG'nin sensitivitesi %82, spesitifitesi %91 olarak belirlenmiştir. Tipik olarak HCC lezyonları T1 sekansında

hipointens, T2 sekansında hiperintens olarak görülür (29). Hastada implante cihaz varlığı, maliyet, kapalı alan korkusu gibi nedenler MRG kullanımını kısıtlayabilir (30).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'in tanı amaçlı kullanımı sınırlıdır (29). Yapılan çalışmalar PET görüntülemenin ekstrahepatik metastazları tanımda yüksek sensitivitesi olduğunu ancak primer HCC lezyonlarını saptamadaki sensitivitesinin düşük olduğunu göstermiştir (34). Bunun sebebi ise; PET görüntülemenin mantığı neoplastik hücrelerdeki metabolik aktivite artışına bağlı bu hücrelerin daha fazla F-18 florodeoksiglukoz (FDG) tutmasına dayanır. Normal karaciğer dokusunun da metabolik aktivitesinin yüksek olması nedeniyle tümör normal karaciğer dokusundan ayırt edilemeyebilir (29, 34). Ek olarak PET'in yüksek maliyetli olması da kullanımını sınırlamaktadır (29).

Eğer klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile HCC tanısı kesin ise karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak tanının kesin olmadığı durumlarda USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve BT eşliğinde tru-cut biyopsi uygulanabilir. Yapılan çalışmalar perkütanöz karaciğer biyopsilerinde majör komplikasyon insidansının %2.4, minör komplikasyon insidansının ise %9.5 civarında olduğunu göstermektedir. Perkütanöz biyopsi ile ilgili endişelerden biri de biyopsi traktında tümör ekilimi olup çalışmalarda bu riskin %1-5 civarında olduğu belirtilmektedir. Perkutanöz biyopsi yöntemleri ile yeterli bilgi sağlanamadığı hallerde cerrahi örnekleme yapılabilir (29, 30).

## **2.5 Evreleme**

Evreleme, uygun terapötik kararların verilmesi, prognozun tahmin edilmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde yardımcıdır. HCC evrelemesinde tümörün invazyon derecesi ve yaygınlığının yanı sıra karaciğer fonksiyonları da önem arz eder. Tümör-Nodül-Metastaz (TNM), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Okuda, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Japan Integrated Staging (JIS) skorlamaları ve Albumin-Bilirubin (ALBI) gradelemesi HCC'de sık kullanılan evreleme sistemleridir (35,36).

Bu evreleme sistemlerinin yanı sıra, sirotik hastalarda karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Child-Pugh Sınıflaması ve karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda önceliğe karar verilmesinde Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru kullanılır (37).

### 2.5.1. Child-Pugh Sınıflaması

Daha önce de bahsedildiği üzere HCC vakalarının çoğu siroz zemininde gelişir. Bu nedenle sirotik hastalarda karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi, prognozun öngörülmesi ve tedavi planlaması açısından önem arz eder (37, 38).

Bu sınıflama sisteminde sirotik hastalar karaciğer fonksiyonlarına göre A (5-6 puan) , B (7-9 puan) ve C (10-15 puan) olmak üzere üç sınıfa ayrılır (37).

**Tablo 2.5.1.1. Child-Pugh Skorlama Sistemi (38)**

| PUAN                             | 1        | 2         | 3         |
|----------------------------------|----------|-----------|-----------|
| Asit                             | Yok      | Hafif     | Şiddetli  |
| Ensefalopati                     | Yok      | Grade 1-2 | Grade 3-4 |
| Total bilirubin (mg/dL)          | <2 mg/dL | 2-3 mg/dL | >3        |
| Albumin (g/dL)                   | >3,5     | 2,8-3,5   | <2,8      |
| INR*                             | <1,7     | 1,7-2,3   | >2,3      |
| * International Normalized Ratio |          |           |           |

Yapılan çalışmalarda bir yıllık sağkalım oranı Child-Pugh sınıf A, B ve C hastalarda sırasıyla %100, %80 ve %45; iki yıllık sağkalım ise %85, %60 ve %35 olarak saptanmıştır (39).

Child-Pugh sınıflama sisteminin; asit ve ensefalopatinin değerlendirilmesinin subjektif olması, sirotik hastalarda mortalite ile sıkı bağlantısının gösterilmiş olmasına göre renal fonksiyonların skorlama sistemine dahil edilmemiş olması, bütün

değişkenliklere eşit ağırlık verilmiş olması ve siroz etiyojisinin göz ardı edilmiş olması gibi limitasyonları mevcuttur (40).

### 2.5.2. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Skoru

İlk olarak 2001 yılında Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulaması yapılan hastalarda sağkalımı öngörmek için geliştirilen ancak daha sonra karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda önceliğe karar verilmesinde kullanılmaya başlanılan bir skora sistemidir (41).

Total bilirubin, kreatinin ve International Normalized Ratio (INR) ile hesaplanır. Formülü  $MELD = 3.78 \times \ln [\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln [INR] + 9.57 \times \ln [\text{serum kreatinin (mg/dL)}] + 6.43$  şeklindedir (42).

Daha sonrasında sodyum (Na) değerinin sirozda mortalite üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğunun keşfedilmesi üzerine MELD-Na skoru geliştirilmiştir (41).

$MELD-Na = MELD - Na - [0.025 \times MELD \times (140-Na)] + 140$  (Na<125 mEq/L olması durumunda Na:125, Na>140 olması durumunda Na:140 olarak hesaba katılır.) (43).

Daha yüksek MELD ve MELD-Na skoru daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (39, 43). Çalışmalar MELD skorunun TIPS uygulaması sonrası sağkalımı belirlemede daha başarılı iken, MELD-Na skorunun sirotik hastalarda genel sağkalımı öngörmeye daha üstün olduğunu göstermektedir (44).

MELD ve MELD-Na skora sistemlerinin; karaciğer hastalığının etiyojisinin değerlendirmeye alınmaması, kreatinin değerinin kas kütesinden etkilenmesi, kronik zeminde akut karaciğer yetmezliğinde mortaliteyi öngörmeye yetersiz olması gibi limitasyonları mevcuttur (41).

### 2.5.3. TNM Evrelemesi

American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından 2016'da güncellenen evreleme sistemine göre HCC'de TNM evrelemesi aşağıdaki tabloda özetlenen şekildedir (45).

**Tablo 2.5.3.1. TNM Evrelemesi Özellikleri (45)**

| PRİMER TÜMÖR                                                                                |                |                              |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|----|
| T1a: Vasküler invazyondan bağımsız olarak ≤2 cm soliter tümör                               |                |                              |    |
| T1b: Vasküler invazyon olmadan >2 cm soliter tümör                                          |                |                              |    |
| T2: >2 cm vasküler invazyonu olan soliter tümör ya da hiçbiri >5 cm olmayan multiple tümör  |                |                              |    |
| T3: En azından biri >5 cm olan mutiple tümör                                                |                |                              |    |
| T4: Portal venin ana dallarından biri , hepatik ven ya da yakın organlardan herhangi birine |                |                              |    |
| (safra kesesi invazyonu ve visseral periton perforasyonu ile yayılım hariç)                 |                |                              |    |
| invazyon gösteren soliter ya da multiple tümör                                              |                |                              |    |
| LENF NODU                                                                                   |                | UZAK ORGAN METASTAZI         |    |
| Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor                                               |                | M0: Uzak organ metastazı yok |    |
| N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                        |                | M1: Uzak organ metastazı var |    |
| N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var                                                        |                |                              |    |
| EVRE                                                                                        |                |                              |    |
| Evre IA                                                                                     | T1a            | N0                           | M0 |
| Evre IB                                                                                     | T1b            | N0                           | M0 |
| Evre II                                                                                     | T2             | N0                           | M0 |
| Evre IIIA                                                                                   | T3             | N0                           | M0 |
| Evre IIIB                                                                                   | T4             | N0                           | M0 |
| Evre IVA                                                                                    | Herhangi bir T | N1                           | M0 |
| Evre IVB                                                                                    | Herhangi bir T | Herhangi bir N               | M1 |

Mortalite üzerinde ciddi prediktif etkisi olmasına rağmen karaciğer fonksiyonlarının göz önüne alınmaması TNM evreleme sisteminin dezantajlarından

biridir (36). Bu evreleme sistemi ile ilgili çalışmalar daha çok rezeksiyon ve/veya transplantasyon yapılan hastalar üzerinde planlanmıştır (35, 36).

#### 2.5.4. BCLC Evrelemesi

1999'da geliştirilen bu evreleme sisteminde tümörün morfolojik özellikleri, karaciğer fonksiyonları, hastanın performans durumu ve hastalık ilişkili semptomları göz önüne alınır (36).

**Tablo 2.5.4.1. BCLC Evrelemesi (46)**

| BCLC evresi           | Performans durumu | Child-Pugh Sınıflaması | Tümör morfolojisi                       |
|-----------------------|-------------------|------------------------|-----------------------------------------|
| Çok erken evre (0)    | 0                 | A                      | Soliter $\leq 2$ cm                     |
| Erken evre (A)        | 0                 | A-B                    | Tek $\leq 3$ , multinodular $\leq 3$ cm |
| Intermediate evre (B) | 0                 | A-B                    | Multinodular                            |
| İleri evre (C)        | 1 veya 2          | A-B                    | Vasküler invazyon,ekstrahepatik yayılım |
| Terminal evre (D)     | 3 veya 4          | C                      | Herhangi bir tümör büyüklüğü            |

Özellikle erken evre hastalarda tedavi rehberliği için en uygun evreleme sisteminin BCLC evreleme sistemi olduğu saptanmıştır. Genel kapsamda; erken evredeki hastalar rezeksiyon için en uygun hasta grubudur. Evre A'daki hastalara radikal tedaviler ( rezeksiyon, karaciğer nakli , perkutan tedaviler gibi ) uygulanabilir.

Evre B'deki hastalar kemoembolizasyondan fayda görebilir. Evre C'deki hastalara randomize kontrollü çalışmalar ortamında yeni ajanlar uygulanabilir. Evre D'deki hastalara ise semptomatik tedavi sağlanır (35).

#### 2.5.5. Okuda Evrelemesi

Okuda ve ark. tarafından 1985'te tümör boyutu ve altta yatan sirozun derecesini birleştiren bir skorlama sistemi önerilmiştir. Bu skorlama sistemine göre hastada; tümör boyutunun karaciğer boyutunun %50'sinden fazla olması, asit varlığı, albüminin <3g/dL olması ve bilirubin seviyesinin >3 mg/dL olması faktörlerinin hiçbirinin olmaması durumunda evre I , bu özelliklerden en fazla ikisinin varlığı durumunda evre II , ikiden fazla özelliğin bir arada bulunması durumunda ise evre III olarak değerlendirilir (37).

Bu skorlama sisteminin ileri evre hasta gruplarında erken evrelere göre mortaliteyi öngörmeye daha başarılı olduğu gösterilmiş olup hastada toplam boyutları karaciğerin <%50'sinden az olan multiple kitle olması durumunda efektif olmadığı saptanmıştır (35, 36).

#### 2.5.6. CLIP Evrelemesi

Tümörün karakteristik özellikleri ve altta yatan sirozun ciddiyetinin birlikte değerlendirildiği bir skorlama sistemidir. Bu özelliklere göre hastalar sıfır ile altı arasında puan alır (36).

**Tablo 2.5.6.1. CLIP Evrelemesi (36)**

| DEĞİŞKENLER       | SKOR |
|-------------------|------|
| Child-Pugh Evresi |      |
| A                 | 0    |
| B                 | 1    |
| C                 | 2    |

|                                                          |   |
|----------------------------------------------------------|---|
| Tümör Morfolojisi                                        |   |
| Uninodüler ve $\leq$ %50 ekstansiyona neden olan kitle   | 0 |
| Multinodüler ve $\leq$ %50 ekstansiyona neden olan kitle | 1 |
| Masif kitle veya $>$ %50 ekstansiyon                     | 2 |
| AFP* düzeyi                                              |   |
| $<$ 400 ng/Dl                                            | 0 |
| $>$ 400 ng/Dl                                            | 1 |
| Portal Ven Trombozu                                      |   |
| Yok                                                      | 0 |
| Var                                                      | 1 |
| * AFP : Alfa Feto Protein                                |   |

CLIP evre 0, I, II, III, IV ve V-VI olan hastalarda medyan sağkalım sırasıyla 31, 27, 13, 8, 2 ve 2 ay şeklinde saptanmıştır (47).

Bu evreleme sistemi tedavi seçiminde kullanmaya elverişli değildir (35).

#### 2.5.7. JIS Evrelemesi

Union Internationale Contre le Cancer (UICC) tarafından önerilen TNM sistemi ile Child-Pugh sınıflamasını birleştiren bir skorlama sistemidir. Japonya’da kullanılan yeni bir skorlama sistemi olup batı ülkelerinde kullanımı yaygın değildir (35).

#### 2.5.8. ALBI Grade

ALBI skoru karaciğer fonksiyonlarını objektif bir şekilde yansıtan bir parametredir. Child-Pugh sınıflaması ve MELD skoruna kıyasla karaciğer disfonksiyonundaki daha küçük değişiklikleri tespit edebildiği gösterilmiştir. Karaciğerin hem benign hem de malign hastalıklarında prognoz tayininde kullanılabilir (48).

ALBI skoru=  $(\log_{10} \text{bilirubin } [\mu\text{mol/L}] \times 0,66) + (\text{albumin } [\text{g/L}] \times -0,0852)$  formülü ile hesaplanır. Bu formül sonucunda elde edilen değer  $\leq -2,60$  ise ALBI grade 1,  $-2,60$  ile  $-1,39$  arasında ise ALBI grade 2,  $>-1,39$  ise ALBI grade 3 şeklinde değerlendirilir (49).

Daha yüksek ALBI grade'i daha kötü prognozun göstergesidir (48).

## 2.6. Tedavi

Tedavide hastanın karaciğer rezervi, performans durumu ve HCC evresi gibi özelliklerine göre farklı seçenekler mevcuttur (50, 51).

Cerrahi tedavi seçenekleri arasında rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu yer alır (49). Karaciğer transplantasyonu özellikle erken evrede ve nakil için uygun hastalarda ideal tedavi seçeneğidir (52, 53).

Perkütan yöntemler ablasyon tedavileri ve transarteriyel tedaviler olarak iki başlık altında incelenebilir (51). Ablatif tedaviler ise kimyasal (etanol ve asetik asit ) ve termal ablasyon (radyofrekans, mikrodalga ve kriyoablasyon) olarak ikiye ayrılır (53). Ablatif tedavide amaç kimyasal veya termal yolla tümörde nekroz oluşturmaktır (51, 53). Transarteriyel tedavilerin mantığı sağlıklı karaciğer parankimi ve tümör dokusunun vaskularizasyonunun farklılığına dayanır. HCC, hipervasküler bir tümör olup yoğun arteriyel beslenmesi ( yaklaşık %90) mevcuttur. Sağlıklı karaciğer parankimisi ise %75 oranında portal venden beslenir. Transarteriyel girişimler ile hepatik arter yoluyla tümöral dokuda nekrozu sağlamak ve fonksiyonel karaciğer parankimini mümkün olduğunca korumak amaçlanır . Transarteriyel tedaviler, Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE) ve Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) şeklinde uygulanabilir (54).TAKE'de hepatik artere yerleştirilen bir port veya katater aracılığıyla intraarteriyel kemoterapi infüzyonu ile tümör içi maksimum antineoplastik ilaç konsantrasyonun sağlanması ve sistemik toksisitenin minimuma indirilmesi amaçlanır (55). TARE'de de TAKE'ye benzer bir şekilde hepatik arterden Yttrium-90 (Y90) ile işaretli radyoaktif partiküller tümör dokusuna enjekte edilir. Bu yöntem eksternal radyoterapi uygulaması ile karşılaştırıldığında; TARE'de sağlıklı karaciğer dokusu daha

minimal düzeyde radyasyona maruz kalırken, tümöral dokuda daha yüksek düzeyde antineoplastik etkinlik sağlanır (56).

External beam radiation therapy (EBRT)'nin HCC tedavisinde kullanımı kısıtlıdır (57). Klinik kanıtların yetersiz olması nedeniyle özellikle Batı kaynaklı kılavuzlarda HCC tedavisinde EBRT kullanımı rutin olarak önerilmez (58). Bunun sebeplerinden biri de radiation-induced liver disease (RILD) gelişim riskidir (57).

Özellikle lokal tedavi uygulanamayan hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), immunoterapi ve kemoterapi gibi sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur (59). Diğer solid organ tümörlerinin aksine HCC; dihidropirimidin dehidrogenaz, P-glikoprotein gen ürünü ve Çoklu ilaç direnci-1 (MDR-1) geninin overekspresyonu nedeniyle kemosensitif bir tümör değildir (60-63). Buna ek olarak ileri evre HCC'si olan hastalar genellikle altta yatan karaciğer hastalığı nedeniyle sistemik kemoterapiyi tolere edemez. Bu nedenlerle HCC tedavisinde sistemik kemoterapi rutin olarak kullanılmaz. Sistemik kemoterapide 5-fluorouracil (5-FU), gemsitabin, doksorubisin vb. ajanlar kullanılabilir (63). İmmun-check point inhibitörleri (ICI) HCC'de hem tek başlarına hem de diğer ajanlarla kombine şekilde kullanılabilir (59). Anti-angiogenik ajanların ICI'lar ile birlikte kullanımının tümör endotelinde değişiklik yoluyla ilaç dağılımını iyileştirdiği ve tümöral alana bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (64). TKİ'ler angiogenez inhibisyonu ile tümör mikroçevresi üzerinde etki gösterirler ve ileri evre HCC'de sistemik tedavinin temelini oluştururlar. Sorafenib ve Lenvatinib birinci basamakta, Regorafenib ve Kabozantinib ise ikinci basamak tedavide uygulanmaktadır (65).

Sonuç olarak HCC'de tedavi seçimi birçok faktörden etkilenmektedir (53). Farklı çalışmalarda ICI'lar, hedefe yönelik tedaviler ve lokorejyonel tedavi kombinasyonlarının sağkalımı iyileştirebildiğine yönelik kanıtlar saptanmıştır (66).

## **2.7 PIV ve SIRI Skoru**

Sistemik inflamasyon, tümöral hücrelerde proliferasyon, invazyon ve metastazın önemli bir göstergesidir (67).

Farklı kanser tiplerinde yüksek nötrofil, trombosit ve monosit sayılarının (nötrofil, trombosit ve monositlerin tümör mikroçevresinde anjiogenez ve metastazda rol alması nedeniyle ) ve düşük lenfosit sayısının (lenfositlerin kanser hücrelerine karşı savunma hattı oluşturmaması sebebiyle ) kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (67-69).

Bu nedenle periferik nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarına dayanan Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Platelet-Lenfosit Oranı (PLR), Monosit-Lenfosit Oranı (MLR) gibi sistemik inflamasyonu gösteren biomarkerlar kanserlerde sağkalımı öngörmede faydalı olabilir (67, 69).

Yüksek NLR, PLR ve MLR değerlerinin daha agresif tümör davranışı ve daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (70- 72).

Yine periferik kan sayımına dayanan PIV ve SIRI skorlarının farklı kanser tiplerinde sağkalımla ilişkili olduğu, yüksek PIV ve SIRI skorlarının daha kötü sağkalımla birliktelik gösterdiği saptanmıştır (67, 69, 73-79).

SIRI skoru, nötrofil sayısı ( $10^3/\text{mL}$ )\* monosit sayısı ( $10^3/\text{mL}$ ) / lenfosit sayısı ( $10^3/\text{mL}$ ) , PIV skoru ise nötrofil sayısı ( $10^3/\text{mL}$ )\* platelet sayısı ( $10^3/\text{mL}$ ) \* monosit sayısı ( $10^3/\text{mL}$ ) / lenfosit sayısı ( $10^3/\text{mL}$ ) şeklinde hesaplanmaktadır (67,69).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta Popülasyonunun Toplanması**

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin (Etik Kurul Karar No :TBAEK-332) ve başhekimlikten veri kullanım izni alınmıştır.

Retrospektif olan bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.01.2014 – 01.01.2024 tarihleri arasında 'C22.0-Hepatosellüler Karsinom' ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) kodu ile tetkik ve tedavi edilen erişkin hastalar dahil edilmiştir.

Ancak tanı anında 18 yaşın altında olan, HCC tanısı olmayan, tanı anında gebe olan, HCC dışında malignite öyküsü olan, HCC tanı tarihi 2014'den eski olan, romatolojik, hematolojik ve/veya otoimmün hastalık tanısı olan, tanı anında steroid gibi lökosit, lenfosit, monosit sayımını etkileyebilecek ilaç kullanan, tanı anında eşlik eden enfeksiyonu olan ve veri eksikliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (2 hasta tanı anında 18 yaşın altında olması, 9 hasta eşlik eden romatolojik/hematolojik/otoimmün hastalık, 21 hasta HCC dışında eşlik eden malignite, 3 hasta tanı anında eşlik eden enfeksiyon, 4 hasta hemogram sayımını etkileyecek ilaç kullanımı, 17 hasta tanı tarihinin 2014'den daha eski olması, 57 hasta veri eksikliği, 52 hasta yanlış tanı kodu girilmiş olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi).

### 3.2 Kullanılan Parametreler

Demografik olarak hastaların cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, tanı tarihleri, takip süreleri, sağkalım-vefat durumları ve siroz dışındaki komoborditeleri incelenmiştir.

Hastalarda karaciğer hastalığına yönelik olarak tanı anında siroz varlığı, siroz durumu mevcutsa Child-Pugh sınıflaması, HBV ve HCV enfeksiyonu varlığı, HBV-HCV enfeksiyonu durumunda daha önceden tedavi alıp almadığı, karaciğerdeki kitle sayısı, en büyük kitlenin 5 cm'den büyük olup olmadığı, ekstrahepatik tutulum varlığı, TNM ve BCLC evreleri, ALBI gradeleri ve aldıkları tedaviler değerlendirilmiştir.

Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri incelenmiş, bu laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı ölçümleri (hemoglobin değeri, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet sayıları), bu ölçümlerden elde edilen NLR, PLR, MLR değerleri, PIV ve SIRI skorları; kan biyokimya parametrelerinden Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama-glutamil transferaz (GGT), Alkalen Fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin, replasman yapılmadan ölçülmüş olan albümin, International Normalized Ratio (INR), AFP, AST/ALT ve AST/albümin oranı (AST/ALB) sonuçları değerlendirilmiştir. Laboratuvar birimi olarak AST, ALT, GGT ve ALP için U/L; AFP için µg/L; total ve direkt bilirubin için mg/dL

kullanılmıştır. Bu parametreler ile 3.,6.,12., 24. ve 60. aylardaki sağkalım arasındaki ilişki incelenmiştir.

### **3.3 Veri Toplamak için Kullanılan Araçlar**

Hastalara ait veriler hastane bilgi yönetim sistemi (MIA-MED) üzerinden hastaların kayıtları taranarak toplanmış ve ölen hastalarda exitus tarihleri MIA-MED üzerinden Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) sorgulama yoluyla öğrenilmiştir.

### **3.4 İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Science) 26 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Ölçüm değeri olarak elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını araştırmak için Shapiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Devamlı (Sürekli) değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) veya ortanca [minimum-maksimum] ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare testi veya Fisher Exact Test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Belirlenen göstergelerin mortaliteyi öngörmedeki etkinliklerini değerlendirmek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı, sonuçlar Eğri altındaki alan (EAA), %95 güven aralığı (GA) verilerek sunuldu. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier, log-rank testi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım eğrileri çizimi ve gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi için Kaplan-Meier analizi gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi için log-rank testi uygulandı. Sağkalım üzerinde etkisi olan faktörlerin belirlenmesi için Cox regresyon analizi uygulandı. Çalışmamızda istatistik anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya HCC tanılı 135 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo-4.1’de gösterilmektedir. Çalışma grubunun ortalama yaşı  $62,7 \pm 10,9$  yıl [22,0-85,0 yaş aralığı] olarak görüldü. Hastaların %80,7’si erkek, %19,3’ü kadındı. Hastaların %87,4’ünde eşlik eden ek bir kronik hastalık durumu mevcuttu. Ortalama takip süresi  $21,4 \pm 25,5$  ay olarak hesaplandı.

**Tablo 4.1.: Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri**

| Özellikler                         | n=135                       |
|------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Cinsiyet</b>                    |                             |
| <b>Kadın</b>                       | 26 (%19,3)                  |
| <b>Erkek</b>                       | 109 (%80,7)                 |
| <b>Yaş, yıl</b>                    | $62,7 \pm 10,9$ [22,0-85,0] |
| <b>Komorbidite Varlığı</b>         | 118 (%87,4)                 |
| <b>Diyabet</b>                     | 49 (%36,3)                  |
| <b>Hipertansiyon</b>               | 67 (%49,6)                  |
| <b>Koroner Arter Hastalığı</b>     | 9 (%6,7)                    |
| <b>Hiperlipidemi</b>               | 8 (%5,9)                    |
| <b>Pulmoner Hastalık</b>           | 18 (%13,3)                  |
| <b>Serebrovasküler Hastalık</b>    | 5 (%3,7)                    |
| <b>Kronik böbrek hastalığı</b>     | 3 (%2,2)                    |
| <b>Atriyal Fibrilasyon</b>         | 2 (%1,5)                    |
| <b>Benign Prostat Hiperplazisi</b> | 6 (%4,4)                    |
| <b>Epilepsi</b>                    | 3 (%2,2)                    |
| <b>Migren</b>                      | 1 (%0,7)                    |
| <b>Budd-chiari</b>                 | 1 (%0,7)                    |
| <b>Takip süresi, ay</b>            | $21,4 \pm 25,5$             |
| <b>Eksitus</b>                     | 116 (%85,9)                 |

Çalışma popülasyonunun altta yatan karaciğer hastalığına yönelik özellikleri Tablo 4.2 'de gösterilmektedir. Hastaların üçte birinde eşlik eden viral hepatit yoktu. Hastaların %57,0'sinde HBV enfeksiyonu, %11,9'unda ise HCV enfeksiyonu mevcuttu. Hastaların %40'ına viral hepatit tedavisi uygulanmıştı. Siroz sıklığının %86,7 olduğu görüldü. Hastaların kitle sayısına bakıldığında, 81 hastada (%60,0) tek lezyon, 16 hastada (%11,9) iki lezyon, 5 hastada (%3,7) ise üç ve daha fazla lezyon bulunmaktaydı. Ortalama kitle boyutu 73,5 ±43,2 mm olarak görüldü. Hastaların üçte birinden fazlasında ekstrahepatik tutulum, dörtte birinde de portal ven trombozu mevcuttu. Tümör evrelendirmeleri Tablo 4.2 de detaylandırılmıştır.

**Tablo 4.2. : Çalışma popülasyonunun karaciğer hastalığına yönelik özellikleri**

| <b>Özellikler</b>                 | <b>n=135</b> |
|-----------------------------------|--------------|
| <b>Hepatit Varlığı</b>            |              |
| Negatif                           | 42 (%31,1)   |
| HBV                               | 77 (%57,0)   |
| HCV                               | 16 (%11,9)   |
| <b>Hepatit tedavisi</b>           |              |
| Var                               | 54 (%40,0)   |
| Yok                               | 39 (%28,9)   |
| <b>Siroz</b>                      | 117 (%86,7)  |
| <b>Child-Pugh</b>                 |              |
| A                                 | 81 (%60,0)   |
| B                                 | 29 (%21,5)   |
| C                                 | 7 (%5,2)     |
| <b>Karaciğerdeki kitle sayısı</b> |              |
| 1                                 | 81 (%60,0)   |
| 2                                 | 16 (%11,9)   |
| ≥3                                | 5 (%3,7)     |
| <b>Kitle boyutu, mm</b>           | 73,5 ±43,2   |

|                              |             |
|------------------------------|-------------|
| <b>&lt;5 cm</b>              | 46 (%34,1)  |
| <b>≥ 5 cm</b>                | 89 (%65,99) |
| <b>Ekstrahepatik tutulum</b> | 53 (%39,3)  |
| <b>Portal ven trombozu</b>   | 34 (%25,2)  |
| <b>TNM evresi</b>            |             |
| <b>IA</b>                    | 4 (%3,0)    |
| <b>IB</b>                    | 35 (%25,9)  |
| <b>II</b>                    | 41 (%30,4)  |
| <b>IV</b>                    | 55 (%40,7)  |
| <b>BCLC Evresi</b>           |             |
| <b>A</b>                     | 34 (%25,2)  |
| <b>B</b>                     | 18 (%13,3)  |
| <b>C</b>                     | 67 (%49,6)  |
| <b>D</b>                     | 13 (%9,6)   |
| <b>ALBI GRADE</b>            |             |
| <b>GRADE I</b>               | 49 (%36,3)  |
| <b>GRADE II</b>              | 78 (%57,8)  |
| <b>GRADE III</b>             | 8 (%5,9)    |

Hastaların HCC'ye yönelik aldıkları tedaviler Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Hastaların %10,4'üne cerrahi rezeksiyon, %11,1'ine ise transplantasyon yapılmıştı. En fazla uygulanan tedavi %69,6 ile sorafenib tedavisi iken, bir hastaya ipilimumab+nivolumab verilmişti. Sadece bir hasta gemesitabin tedavisi ile izlenmiş olup, radyoterapi alan hasta yoktu. TARE yapılan 16 hasta (%11,9), TAKE yapılan ise 19 hasta (%14,1) mevcuttu.

**Tablo 4.3.: Çalışma popülasyonunun HCC'ye yönelik aldıkları tedavilerin değerlendirilmesi**

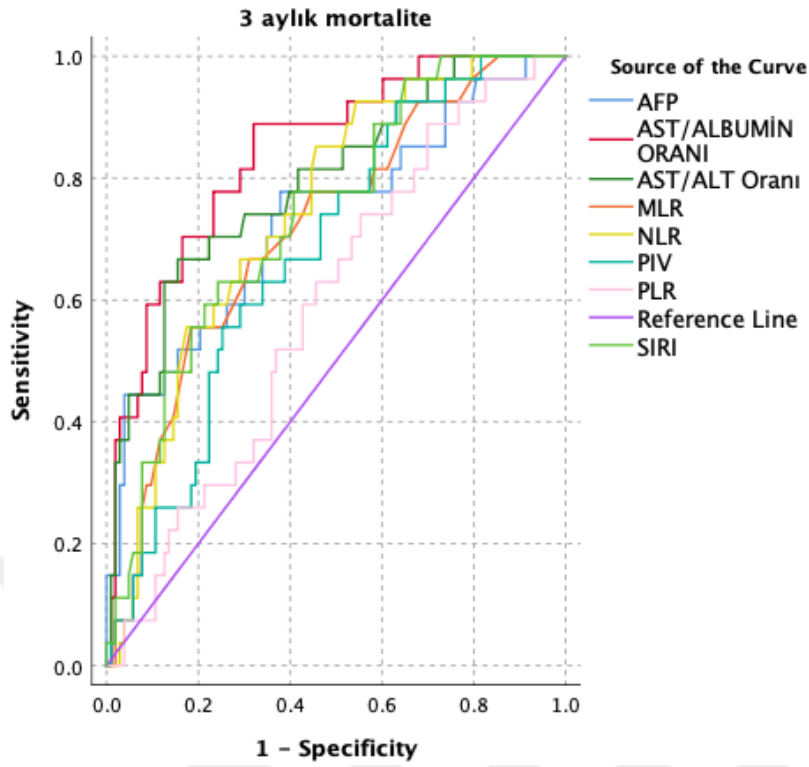
| <b>Özellikler</b>                 | <b>n=135</b> |
|-----------------------------------|--------------|
| <b>Cerrahi rezeksiyon</b>         | 14 (%10,4)   |
| <b>Transplantasyon</b>            | 15 (%11,1)   |
| <b>Sorafenib</b>                  | 94 (%69,6)   |
| <b>Regorafenib</b>                | 28 (%20,7)   |
| <b>Cabozantinib</b>               | 3 (%2,2)     |
| <b>Nivolumab</b>                  | 5 (%3,7)     |
| <b>Nivolumab + İpilimumab</b>     | 1 (%0,7)     |
| <b>Atezolizumab + Bevacizumab</b> | 5 (%3,7)     |
| <b>Lenvatinib + Pembrolizumab</b> | 2 (%1,5)     |
| <b>Doksorubisin</b>               | 5 (%3,7)     |
| <b>Gemsitabin</b>                 | 1 (%0,7)     |
| <b>Kapesitabin</b>                | 3 (%2,2)     |
| <b>Kapesitabin + Oksaliptatin</b> | 2 (%1,5)     |
| <b>Radyofrekans ablasyon</b>      | 4 (%3,0)     |
| <b>Radyoterapi</b>                | -            |
| <b>TARE</b>                       | 16 (%11,9)   |
| <b>TAKE</b>                       | 19 (%14,1)   |

Hastaların 3 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerindeki değerlendirme Tablo 4.4'te sunulmaktadır. 3 aylık takipte vefat eden gruptaki hastaların tüm inflamatuvar parametrelerinin (NLR, PLR, MLR, PIV ve SIRI), AFP, AST/ALT ve AST/Albümin değerlerinin sağkalan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (tüm değerler için  $p<0,05$ ).

**Tablo 4.4.: Çalışma popülasyonunun 3 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi**

|                    | <b>Sağkalan (n=104)</b> | <b>Vefat eden (n=31)</b> | <b>p</b> |
|--------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| <b>AFP</b>         | 30,0 [961,5]            | 3561,4 [32359,0]         | <0,001   |
| <b>NLR</b>         | 2,6 [1,8]               | 3,9 [2,2]                | <0,001   |
| <b>PLR</b>         | 106,7 [76,2]            | 126,9 [94,4]             | 0,045    |
| <b>MLR</b>         | 0,35 [0,27]             | 0,50 [0,27]              | 0,001    |
| <b>PIV</b>         | 204,5 [279]             | 382,2 [612]              | 0,001    |
| <b>SIRI</b>        | 1,27 [1,11]             | 2,53 [2,01]              | <0,001   |
| <b>AST/ALT</b>     | 1,4 [1,0]               | 2,4 [2,0]                | <0,001   |
| <b>AST/Albumin</b> | 10,7 [12,7]             | 36,4 [65,2]              | <0,001   |

İnflamatuvar göstergelerin 3 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliği ve ROC eğrileri Şekil 4.1 ve Tablo 4.5'te gösterilmektedir. İnflamatuvar göstergelerden PLR hariç AFP, NLR, MLR, PIV, SIRI, AST/ALT ve AST/Albumin'in 3 aylık mortaliteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. AST/Albumin en yüksek eğri altında kalan alana sahipti (EAA:0,843, %95 GA:0,762-0,923 ve  $p<0,001$ ) bunu da AST/ALT izlemekteydi (EAA:0,794, %95 GA:0,696-0,892 ve  $p<0,001$ ). SIRI (EAA : 0,739, %95 GA:0,639 – 0,838 ve  $p<0,001$ ) ve PIV (EAA : 0,681, %95 GA: 0,578-0,785 ve  $p=0,001$ ) karşılaştırıldığında SIRI skorunda EAA'nın daha yüksek olduğu görüldü.



**Şekil 4.1. : İnflamatuvar göstergelerin 3 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)**

**Tablo 4.5. : İnflamatuvar göstergelerin 3 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi**

|                    | <b>EAA</b> | <b>%95 Güven Aralığı</b> |       | <b>p</b> |
|--------------------|------------|--------------------------|-------|----------|
| <b>AFP</b>         | 0,733      | 0,618                    | 0,849 | <0,001   |
| <b>NLR</b>         | 0,744      | 0,649                    | 0,839 | <0,001   |
| <b>PLR</b>         | 0,589      | 0,477                    | 0,701 | 0,12     |
| <b>MLR</b>         | 0,716      | 0,610                    | 0,822 | <0,001   |
| <b>PIV</b>         | 0,681      | 0,578                    | 0,785 | 0,001    |
| <b>SIRI</b>        | 0,739      | 0,639                    | 0,838 | <0,001   |
| <b>AST/ALT</b>     | 0,794      | 0,696                    | 0,892 | <0,001   |
| <b>AST/Albumin</b> | 0,843      | 0,762                    | 0,923 | <0,001   |

Tablo 4.6’da 3. ayda sağ kalan ve vefat eden hastalar arasında bazı klinik ve prognostik parametrelerin karşılaştırmasını yapmaktadır. Sağ kalan hastaların %68,3’ünde, vefat eden hastaların ise %71,0’inde viral hepatit tespit edilmişti, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,78$ ). Hepatit tedavisi almış hastaların oranı sağ kalan grupta %65,7 iken, vefat edenlerde %36,4 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,024$ ). Tek kitlesi olan hastaların sağkalım oranı daha yüksek gibi görünse de (sağkalanlarda %79,0, vefat edenlerde %81,0), iki grup arasında kitle sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,47$ ). 5 cm’den büyük kitleye sahip hastaların oranı sağ kalanlarda %60,6, vefat edenlerde ise %83,9 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,016$ ). Child-Pugh C oranı vefat edenlerde çok daha yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Tümör evresine göre sağkalım oranları değişmektedir. Erken evredeki hastaların çoğu sağkalım grubunda iken, ileri evredeki hastalar daha çok vefat edenler grubunda yer almaktadır. Evre IV hastalarının büyük çoğunluğu (%67,7) vefat etmiştir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,004$ ). BCLC evresine göre ise D evresinde olan hastaların %35,5’i vefat etmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ( $p<0,001$ ). ALBI Grade 3 olan hastaların oranı vefat eden grupta %16,1 olup, sağkalanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,001$ ).

**Tablo 4.6.: Çalışma popülasyonunun 3. aydaki sağ kalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması**

|                               | Sağ kalan(n=104) | Vefat eden (n=31) | p     |
|-------------------------------|------------------|-------------------|-------|
| <b>Viral Hepatit</b>          | 71 (%68,3)       | 22 (%71,0)        | 0,78  |
| <b>Hepatit Tedavisi</b>       | 46 (%65,7)       | 8 (%36,4)         | 0,024 |
| <b>Kitle Sayısı</b>           |                  |                   |       |
| <b>1</b>                      | 64 (%79,0)       | 17 (%81,0)        | 0,47  |
| <b>2</b>                      | 12 (%14,8)       | 4 (%19,0)         |       |
| <b>≥3</b>                     | 5 (6,2)          | -                 |       |
| <b>&gt;5 cm kitle varlığı</b> | 63 (%60,6)       | 26 (%83,9)        | 0,016 |

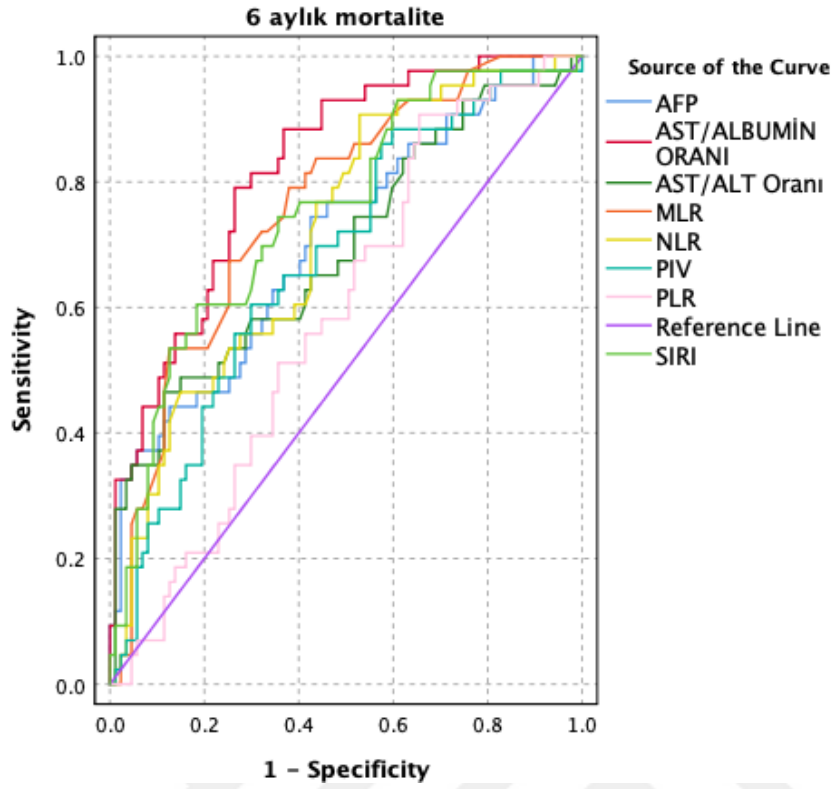
|                   |            |            |        |
|-------------------|------------|------------|--------|
| <b>Child-Pugh</b> |            |            |        |
| <b>A</b>          | 71 (%68,3) | 10 (%32,3) | <0,001 |
| <b>B</b>          | 15 (%14,4) | 14 (%45,2) |        |
| <b>C</b>          | 1 (%1,0)   | 6 (%19,4)  |        |
| <b>TNM EVRESİ</b> |            |            |        |
| <b>IA</b>         | 4 (%3,8)   | -          | 0.004  |
| <b>IB</b>         | 32 (%30,8) | 3 (%9,7)   |        |
| <b>II</b>         | 34 (%32,7) | 7 (%22,6)  |        |
| <b>IV</b>         | 34 (%32,7) | 21 (%67,7) |        |
| <b>BCLC</b>       |            |            |        |
| <b>A</b>          | 33 (%32,7) | 1 (%3,2)   | <0,001 |
| <b>B</b>          | 17 (%16,8) | 1 (%3,2)   |        |
| <b>C</b>          | 49 (%48,5) | 18 (%58,1) |        |
| <b>D</b>          | 2 (%2,0)   | 11 (%35,5) |        |
| <b>ALBI Grade</b> |            |            |        |
| <b>Grade 1</b>    | 45 (%43,4) | 4 (%12,9)  | 0,001  |
| <b>Grade 2</b>    | 56 (%53,8) | 22 (%71,0) |        |
| <b>Grade 3</b>    | 3 (%2,9)   | 5 (%16,1)  |        |

Hastaların 6 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerindeki değerlendirme Tablo 4.7’de sunulmaktadır. 6 aylık takipte vefat eden gruptaki hastaların tüm inflamatuvar parametrelerinin (NLR, PLR, MLR, PIV ve SIRI), AFP, AST/ALT ve AST/Albümin değerlerinin sağkalan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (tüm değerler için  $p<0,05$ ).

**Tablo 4.7.: Çalışma popülasyonunun 6 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi**

|                    | <b>Sağkalan (n=88)</b> | <b>Vefat eden (n=47)</b> | <b>p</b> |
|--------------------|------------------------|--------------------------|----------|
| <b>AFP</b>         | 25,6 [883,7]           | 571,0 [17670,0]          | <0,001   |
| <b>NLR</b>         | 2,49 [1,81]            | 3,53 [2,16]              | <0,001   |
| <b>PLR</b>         | 106,7 [83,6]           | 123,8 [85,3]             | 0,043    |
| <b>MLR</b>         | 0,31 [0,27]            | 0,50 [0,26]              | <0,001   |
| <b>PIV</b>         | 198,3 [263]            | 345,6 [651]              | <0,001   |
| <b>SIRI</b>        | 1,22 [1,01]            | 2,53 [2,02]              | <0,001   |
| <b>AST/ALT</b>     | 1,4 [1,0]              | 2,1 [2,0]                | <0,001   |
| <b>AST/Albumin</b> | 9,2 [12,2]             | 25,3 [38,1]              | <0,001   |

İnflamatuvar göstergelerin 6 aylık mortaliteyi predikte etme etkinliği Şekil 4.2 ve Tablo 4.8’de gösterilmiştir. PLR 6 aylık mortaliteyi predikte edememekteydi (EAA:0,588 %95 GA:0,489-0,687 ve p=0,081). 6 aylık mortalitenin en güçlü prediktörünün AST/Albumin olduğu (EAA:0,823, %95 GA:0,750-0,896 ve p<0,001) ve ikinci güçlü prediktörün MLR olduğu görüldü (EAA:0,762, %95 GA:0,677-0,847 ve p<0,001). Diğer göstergeler de 6 aylık mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde predikte etmekteydi. SIRI (EAA : 0,751 , %95 GA: 0,662– 0,840 ve p<0,001) ve PIV (EAA : 0,676 %95 GA: 0,579-0,772ve p<0,001) karşılaştırıldığında SIRI skorunda EAA’nın daha yüksek olduğu görüldü.



**Şekil 4.2.: İnflamatuvar göstergelerin 6 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)**

**Tablo 4.8.: İnflamatuvar göstergelerin 6 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi**

|                    | <b>EAA</b> | <b>%95 Güven Aralığı</b> |       | <b>p</b> |
|--------------------|------------|--------------------------|-------|----------|
| <b>AFP</b>         | 0,705      | 0,608                    | 0,802 | <0,001   |
| <b>NLR</b>         | 0,715      | 0,624                    | 0,806 | <0,001   |
| <b>PLR</b>         | 0,588      | 0,489                    | 0,687 | 0,081    |
| <b>MLR</b>         | 0,762      | 0,677                    | 0,847 | <0,001   |
| <b>PIV</b>         | 0,676      | 0,579                    | 0,772 | <0,001   |
| <b>SIRI</b>        | 0,751      | 0,662                    | 0,840 | <0,001   |
| <b>AST/ALT</b>     | 0,692      | 0,591                    | 0,792 | <0,001   |
| <b>AST/Albumin</b> | 0,823      | 0,750                    | 0,896 | <0,001   |

6. aydaki sağkalım durumlarına bakıldığında, Sağ kalan hastaların %68,2'sinde, vefat eden hastaların ise %70,2'sinde viral hepatit öyküsü mevcut olduğu izlendi, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ( $p=0,81$ ). Ancak hepatit tedavisi almış hastaların oranı sağ kalan grupta %67,8 iken, vefat edenlerde %42,4 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,027$ ). Kitle sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştı ( $p=0,77$ ) ancak  $>5$  cm kitle varlığı sağ kalanlarda %58,0, vefat edenlerde ise %80,9'du ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,007$ ). Child-Pugh skoru, TNM evresi, BCLC skoru ve ALBI derecesi her iki grup arasında anlamlı olarak farklı izlendi (tüm değişkenler için  $p<0,05$ ). Detaylı bulgular Tablo 4.9'da izlenmektedir.

**Tablo 4.9. : Çalışma popülasyonunun 6. aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması**

|                                            | Sağkalan (n=88) | Vefat eden (n=47) | p        |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------------|----------|
| <b>Viral Hepatit</b>                       | 60 (%68,2)      | 33 (%70,2)        | 0,81     |
| <b>Hepatit Tedavisi</b>                    | 40 (%67,8)      | 14 (%42,4)        | 0,027    |
| <b>Kitle Sayısı</b>                        |                 |                   |          |
| 1                                          | 53 (%79,1)      | 28 (%80,0)        | 0,77     |
| 2                                          | 10 (%14,9)      | 6 (%17,1)         |          |
| $\geq 3$                                   | 4 (%6,0)        | 1 (%2,9)          |          |
| <b><math>&gt;5</math> cm kitle varlığı</b> | 51 (%58,0)      | 38 (%80,9)        | 0,007    |
| <b>Child-Pugh</b>                          |                 |                   |          |
| A                                          | 60 (%68,2)      | 21 (%44,7)        | $<0,001$ |
| B                                          | 12 (%13,6)      | 17 (%36,2)        |          |
| C                                          | -               | 7 (%14,9)         |          |
| <b>TNM EVRESİ</b>                          |                 |                   |          |
| IA                                         | 4 (%4,5)        | -                 | 0,014    |
| IB                                         | 28 (%31,8)      | 7 (%14,9)         |          |

|                   |            |            |  |
|-------------------|------------|------------|--|
| <b>II</b>         | 28 (%31,8) | 13 (%27,7) |  |
| <b>IV</b>         | 28 (%31,8) | 27 (%57,4) |  |
| <b>BCLC</b>       |            |            |  |
| <b>A</b>          | 30 (%35,3) | 4 (%8,5)   |  |
| <b>B</b>          | 14 (%16,5) | 4 (%8,5)   |  |
| <b>C</b>          | 40 (%47,1) | 27 (%57,4) |  |
| <b>D</b>          | 1 (%1,2)   | 12 (%25,5) |  |
| <b>ALBI Grade</b> |            |            |  |
| <b>Grade 1</b>    | 42 (%47,7) | 7 (%14,9)  |  |
| <b>Grade 2</b>    | 44 (%50,0) | 34 (%72,3) |  |
| <b>Grade 3</b>    | 2 (%2,3)   | 6 (%12,8)  |  |

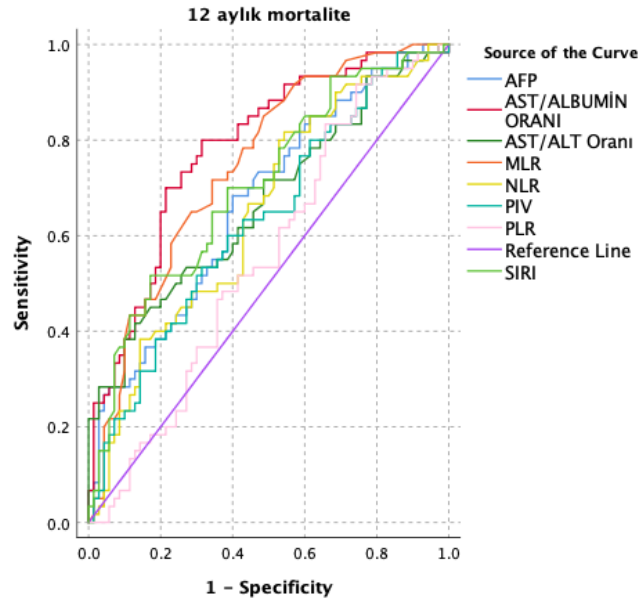
Hastaların 12 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerindeki değerlendirme Tablo 4.10'da sunulmaktadır. 12 aylık takipte vefat eden gruptaki hastaların inflamatuvar parametrelerinden NLR, MLR, PIV ve SIRI değerinin, AFP, AST/ALT ve AST/Albümin değerlerinin sağkalan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (tüm değerler için  $p<0,05$ ). Ortanca PLR değeri sağkalan grupta 109,7 [88,8] iken, vefat eden grupta ise 119,2 [72,3] idi ve her iki grup için benzerdi ( $p=0,19$ ).

**Tablo 4.10. : Çalışma popülasyonunun 12 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi**

|            | <b>Sağkalan (n=71)</b> | <b>Vefat eden (n=64)</b> | <b>p</b> |
|------------|------------------------|--------------------------|----------|
| <b>AFP</b> | 20,0 [673,2]           | 215,4 [11587,3]          | 0,001    |
| <b>NLR</b> | 2,52 [1,84]            | 3,25 [2,09]              | 0,002    |
| <b>PLR</b> | 109,7 [88,8]           | 119,2 [72,3]             | 0,19     |
| <b>MLR</b> | 0,28 [0,24]            | 0,48 [0,25]              | <0,001   |

|                    |             |             |        |
|--------------------|-------------|-------------|--------|
| <b>PIV</b>         | 200,9 [266] | 291,2 [511] | 0,004  |
| <b>SIRI</b>        | 1,15 [1,05] | 1,98 [2,10] | <0,001 |
| <b>AST/ALT</b>     | 1,3 [1,0]   | 1,8 [2,0]   | <0,001 |
| <b>AST/Albumin</b> | 8,5 [9,9]   | 20,5 [32,3] | <0,001 |

İnflamatuvar göstergelerin 12 aylık mortaliteyi predikte etme etkinliği Şekil 4.3 ve Tablo 4.11’de gösterilmiştir. PLR 12 aylık mortaliteyi predikte edememekteydi (EAA: 0,553, %95 GA:0,454-0,652 ve  $p=0,30$ ). 12 aylık mortalitenin en güçlü prediktörünün AST/Albumin olduğu (EAA:0,782, %95 GA:0,703-0,862 ve  $p<0,001$ ) ve ikinci en güçlü prediktörün MLR olduğu görüldü (EAA:0,762, %95 GA:0,677-0,847 ve  $p<0,001$ ). Diğer göstergeler de 12 aylık mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde predikte etmekteydi. SIRI (EAA : 0,704 , %95 GA: 0,614–0,793 ve  $p<0,001$ ) ve PIV (EAA : 0,632 %95 GA: 0,536-0,727 ve  $p=0,007$ ) karşılaştırıldığında SIRI skorunda EAA’nın daha yüksek olduğu görüldü.



**Şekil 4.3.: İnflamatuvar göstergelerin 12 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)**

**Tablo 4.11.: İnflamatuvar göstergelerin 12 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi**

|                    | <b>EAA</b> | <b>%95 Güven Aralığı</b> |       | <b>p</b> |
|--------------------|------------|--------------------------|-------|----------|
| <b>AFP</b>         | 0,671      | 0,579                    | 0,763 | <0,001   |
| <b>NLR</b>         | 0,646      | 0,552                    | 0,741 | 0,002    |
| <b>PLR</b>         | 0,553      | 0,454                    | 0,652 | 0,30     |
| <b>MLR</b>         | 0,747      | 0,663                    | 0,830 | <0,001   |
| <b>PIV</b>         | 0,632      | 0,536                    | 0,727 | 0,007    |
| <b>SIRI</b>        | 0,704      | 0,614                    | 0,793 | <0,001   |
| <b>AST/ALT</b>     | 0,668      | 0,574                    | 0,762 | <0,001   |
| <b>AST/Albumin</b> | 0,782      | 0,703                    | 0,862 | <0,001   |

Çalışma popülasyonunun 12. aydaki sağkalım durumlarına bakıldığında, Sağ kalan hastaların %71,8'sinde, vefat eden hastaların ise %65,6'sında viral hepatit öyküsü mevcuttu ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ( $p=0,44$ ). Ancak hepatit tedavisi almış hastaların oranı sağ kalan ve vefat eden gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ( $p=0,048$ ). Kitle sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştı ( $p=0,38$ ) ancak  $>5$  cm kitle varlığı sağ kalanlarda %56,3, vefat edenlerde ise %76,6'ydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,013$ ). Child-Pugh skoru, TNM evresi, BCLC skoru ve ALBI derecesi her iki grup arasında anlamlı olarak farklı izlendi (tüm değişkenler için  $p<0,05$ ). Detaylı bulgular Tablo 4.12'de sunulmuştur.

**Tablo 4.12.: Çalışma popülasyonunun 12. aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması**

|                         | <b>Sağkalan (n=71)</b> | <b>Vetaf eden (n=64)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|----------|
| <b>Viral Hepatit</b>    | 51 (%71,8)             | 42 (%65,6)               | 0,44     |
| <b>Hepatit Tedavisi</b> | 34 (%68,0)             | 20 (%47,6)               | 0,048    |
| <b>Kitle Sayısı</b>     |                        |                          | 0,38     |

|                               |            |            |        |
|-------------------------------|------------|------------|--------|
| <b>1</b>                      | 42 (%75,0) | 39 (%84,8) |        |
| <b>2</b>                      | 10 (%17,9) | 6 (%13,0)  |        |
| <b>≥3</b>                     | 4 (%7,1)   | 1 (%2,2)   |        |
| <b>&gt;5 cm kitle varlığı</b> | 40 (%56,3) | 49 (%76,6) | 0,013  |
| <b>Child-Pugh</b>             |            |            |        |
| <b>A</b>                      | 49 (%69,0) | 32 (%50,0) | 0,002  |
| <b>B</b>                      | 10 (%14,1) | 19 (%29,7) |        |
| <b>C</b>                      | -          | 7 (%10,9)  |        |
| <b>TNM EVRESİ</b>             |            |            |        |
| <b>IA</b>                     | 2 (%2,8)   | 2 (%3,1)   | 0,024  |
| <b>IB</b>                     | 26 (%36,6) | 9 (%14,1)  |        |
| <b>II</b>                     | 20 (%28,2) | 21 (%32,8) |        |
| <b>IV</b>                     | 23 (%32,4) | 32 (%50,0) |        |
| <b>BCLC</b>                   |            |            |        |
| <b>A</b>                      | 30 (%35,3) | 4 (%8,5)   | <0,001 |
| <b>B</b>                      | 14 (%16,5) | 4 (%8,5)   |        |
| <b>C</b>                      | 40 (%47,1) | 27 (%57,4) |        |
| <b>D</b>                      | 1 (%1,2)   | 12 (%25,5) |        |
| <b>ALBI Grade</b>             |            |            |        |
| <b>Grade 1</b>                | 36 (%50,7) | 13 (%20,3) | <0,001 |
| <b>Grade 2</b>                | 34 (%47,9) | 44 (%68,8) |        |
| <b>Grade 3</b>                | 1 (%1,4)   | 7 (%10,9)  |        |

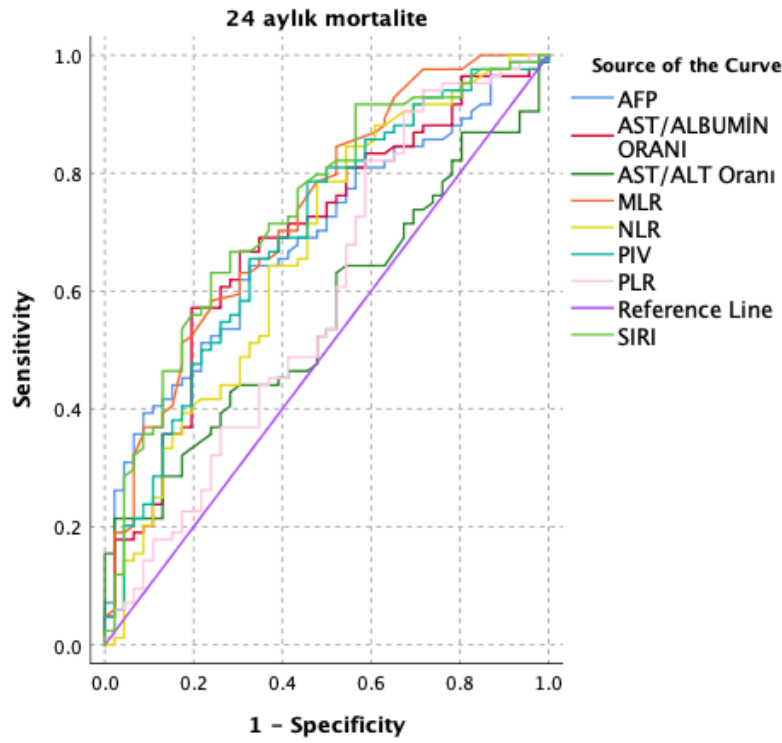
Hastaların 24 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerindeki değerlendirme Tablo 4.13'te sunulmaktadır. 24 aylık takipte vefat eden gruptaki hastaların inflamatuvar parametrelerinden NLR, MLR, PIV ve SIRI değerinin, AFP ve AST/Albümin değerlerinin sağkalan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (tüm değerler için  $p<0,05$ ). Ortanca PLR değeri sağkalan grupta 109,7 [85,7] iken, vefat eden grupta ise 113,3 [79,8] idi ve her iki grup için benzerdi ( $p=0,078$ ).

AST/ALT değeri de sağkalan grupta 1,41 [1,0] iken, vefat eden grupta ise 1,49 [1,0] idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,13$ ).

**Tablo 4.13.: Çalışma popülasyonunun 24 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi**

|                    | Sağkalan (n=43) | Vefat eden (n=87) | p      |
|--------------------|-----------------|-------------------|--------|
| <b>AFP</b>         | 16,1 [150,7]    | 213,9 [7183,6]    | <0,001 |
| <b>NLR</b>         | 2,22 [1,62]     | 3,13 [1,52]       | 0,001  |
| <b>PLR</b>         | 109,7 [85,7]    | 113,3 [79,8]      | 0,078  |
| <b>MLR</b>         | 0,27 [0,23]     | 0,47 [0,29]       | <0,001 |
| <b>PIV</b>         | 137,7 [188]     | 278,8 [423]       | <0,001 |
| <b>SIRI</b>        | 0,92 [0,79]     | 1,66 [1,86]       | <0,001 |
| <b>AST/ALT</b>     | 1,41 [1,0]      | 1,49 [1,0]        | 0,13   |
| <b>AST/Albumin</b> | 9,1 [9,9]       | 18,7 [24,4]       | <0,001 |

İnflamatuvar göstergelerin 24 aylık mortaliteyi predikte etme etkinliği Şekil 4.4 ve Tablo 4.14'te gösterilmiştir. PLR ve AST/ALT 24 aylık mortaliteyi predikte edememekteydi (sırasıyla EAA: 0,586, %95 GA:0,479-0,694 ve  $p=0,12$ ; ve EAA:0,561, %95 GA:0,463-0,660 ve  $p=0,22$ ). 24 aylık mortalitenin en güçlü prediktörünün SIRI olduğu (EAA:0,739, %95 GA:0,650-0,828 ve  $p<0,001$ ) ve ikinci en güçlü prediktörün MLR olduğu görüldü (EAA:0,734, %95 GA:0,645-0,824 ve  $p<0,001$ ). Diğer göstergeler de 24 aylık mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde predikte etmekteydi. SIRI (EAA : 0,739, %95 GA:0,650 – 0,828 ve  $p<0,001$ ) ve PIV (EAA : 0,696, %95 GA: 0,600-0,791 ve  $p<0,001$ ) karşılaştırıldığında SIRI skorunda EAA'nın daha yüksek olduğu görüldü.



**Şekil 4.4.: İnflamatuvar göstergelerin 24 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)**

**Tablo 4.14.: İnflamatuvar göstergelerin 24 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi**

|                    | <b>EAA</b> | <b>%95 Güven Aralığı</b> |       | <b>p</b> |
|--------------------|------------|--------------------------|-------|----------|
| <b>AFP</b>         | 0,690      | 0,600                    | 0,781 | <0,001   |
| <b>NLR</b>         | 0,667      | 0,567                    | 0,768 | 0,001    |
| <b>PLR</b>         | 0,586      | 0,479                    | 0,694 | 0,12     |
| <b>MLR</b>         | 0,734      | 0,645                    | 0,824 | <0,001   |
| <b>PIV</b>         | 0,696      | 0,600                    | 0,791 | <0,001   |
| <b>SIRI</b>        | 0,739      | 0,650                    | 0,828 | <0,001   |
| <b>AST/ALT</b>     | 0,561      | 0,463                    | 0,660 | 0,22     |
| <b>AST/Albumin</b> | 0,692      | 0,597                    | 0,786 | <0,001   |

Çalışma popülasyonunun 24. aydaki sağkalım durumlarına bakıldığında, sağ kalan hastaların %70,2'sinde, vefat eden hastaların ise %68,2'sinde viral hepatit öyküsü mevcuttu ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ( $p=0,81$ ). Hepatit tedavisi almış hastaların oranı sağ kalan ve vefat eden gruplar arasında benzerdi ( $p=0,081$ ). Kitle sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştı ( $p=0,44$ ) ancak  $>5$  cm kitle varlığı sağ kalanlarda %51,1, vefat edenlerde ise %73,9'du ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,008$ ). ChildPugh skoru, TNM evresi, ve ALBI derecesi sağkalan ve vefat eden gruplar arasında benzerdi (tüm değişkenler için  $p>0,05$ ). Ancak BCLC sınıflaması açısından iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. Detaylı bulgular Tablo 4.15 sunulmuştur.

**Tablo 4.15.: Çalışma popülasyonunun 24.aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması**

|                                            | Sağkalan (n=43) | Vefat eden (n=87) | p     |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------|
| <b>Viral Hepatit</b>                       | 33 (%70,2)      | 60 (%68,2)        | 0,81  |
| <b>Hepatit Tedavisi</b>                    | 23 (%71,9)      | 31 (%51,7)        | 0,061 |
| <b>Kitle Sayısı</b>                        |                 |                   |       |
| 1                                          | 28 (%73,7)      | 53 (%82,8)        | 0,44  |
| 2                                          | 7 (%18,4)       | 9 (%14,1)         |       |
| $\geq 3$                                   | 3 (%7,9)        | 2 (%3,1)          |       |
| <b><math>&gt;5</math> cm kitle varlığı</b> | 24 (%51,1)      | 65 (%73,9)        | 0,008 |
| <b>Child-Pugh</b>                          |                 |                   |       |
| A                                          | 30 (%63,8)      | 51 (%58,0)        | 0,093 |
| B                                          | 8 (%17,0)       | 21 (%23,9)        |       |
| C                                          | -               | 7 (%8,0)          |       |
| <b>TNM EVRESİ</b>                          |                 |                   |       |
| IA                                         | 2 (%4,3)        | 2 (%2,3)          | 0,073 |
| IB                                         | 18 (%38,3)      | 17 (%19,3)        |       |
| II                                         | 13 (%27,7)      | 28 (%31,8)        |       |

|                   |            |            |       |
|-------------------|------------|------------|-------|
| <b>IV</b>         | 14 (%29,8) | 41 (%46,6) |       |
| <b>BCLC</b>       |            |            |       |
| <b>A</b>          | 18 (%40,0) | 16 (%18,4) | 0,005 |
| <b>B</b>          | 7 (%15,6)  | 11 (%12,6) |       |
| <b>C</b>          | 20 (%44,4) | 47 (%54,0) |       |
| <b>D</b>          | -          | 13 (%14,9) |       |
| <b>ALBI Grade</b> |            |            |       |
| <b>Grade 1</b>    | 22 (%46,8) | 27 (%30,7) | 0,11  |
| <b>Grade 2</b>    | 24 (%51,1) | 54 (%61,4) |       |
| <b>Grade 3</b>    | 1 (%2,1)   | 7 (%8,0)   |       |

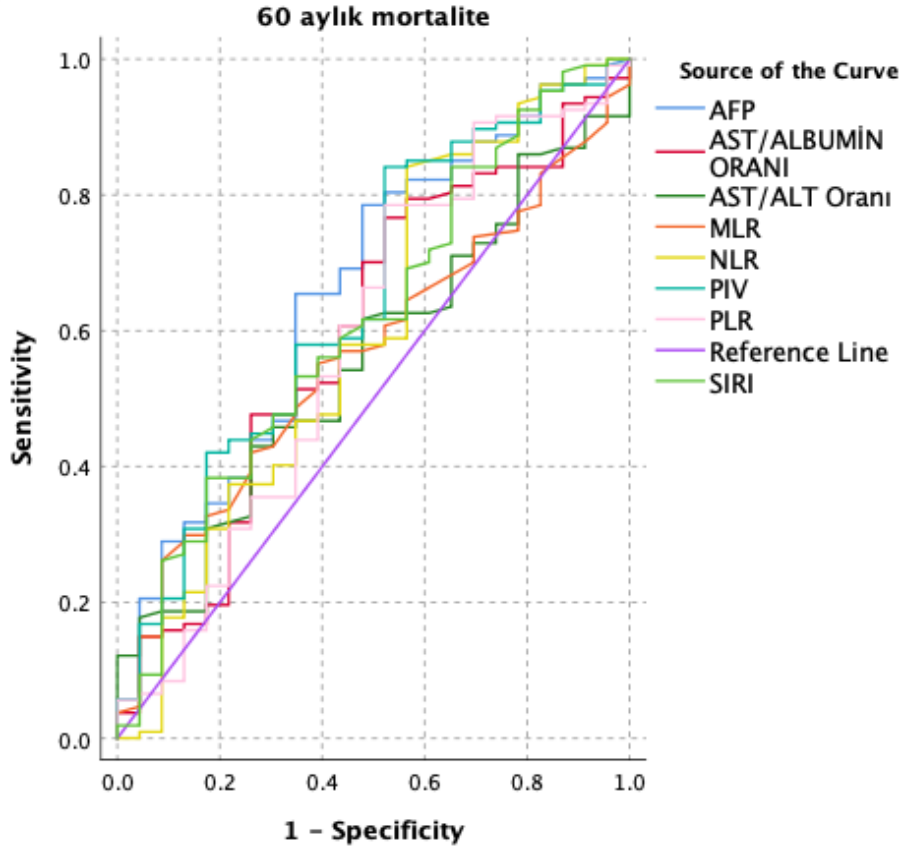
Hastaların 60 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerindeki değerlendirme Tablo 4.16’da sunulmaktadır. Vefat eden hastaların ortalanca AFP değeri 101,0 [3581,4] ve sağkalan hastaların ortalanca AFP değeri ise 9,9 [530,9] idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,017$ ). Ortanca PIV ve SIRI değeri vefat eden hastalarda, sağkalan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,017$  ve  $p=0,048$ ). Diğer inflamatuvar parametreler NLR, PLR, MLR, AST/ALT ve AST/albumin her iki grupta benzerdi (tüm değerler için  $p>0,05$ ).

**Tablo 4.16. : Çalışma popülasyonunun 60 aylık sağkalım durumlarına göre inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi**

|             | <b>Sağkalan (n=24)</b> | <b>Vefat eden (n=111)</b> | <b>p</b> |
|-------------|------------------------|---------------------------|----------|
| <b>AFP</b>  | 9,9 [530,9]            | 101,0 [3581,4]            | 0,017    |
| <b>NLR</b>  | 2,57 [1,90]            | 2,92 [1,83]               | 0,081    |
| <b>PLR</b>  | 98,7 [87,1]            | 113,5 [81,9]              | 0,19     |
| <b>MLR</b>  | 0,34 [0,24]            | 0,42 [0,32]               | 0,22     |
| <b>PIV</b>  | 168,6 [211]            | 237,8 [386]               | 0,017    |
| <b>SIRI</b> | 1,17 [1,15]            | 1,47 [1,85]               | 0,048    |

|                    |            |             |       |
|--------------------|------------|-------------|-------|
| <b>AST/ALT</b>     | 1,30 [1,0] | 1,49 [1,0]  | 0,25  |
| <b>AST/Albumin</b> | 8,4 [14,1] | 15,8 [17,2] | 0,061 |

İnflamatuvar göstergelerin 60 aylık mortaliteyi predikte etme etkinliği Şekil 4.5 ve Tablo 4.17’de gösterilmiştir. NLR, PLR, MLR, SIRI, AST/Albumin ve AST/ALT 60 aylık mortaliteyi istatistiksel olarak predikte edememekteydi. PIV değerinin 60 aylık mortaliteyi predikte etmekte istatistiksel olarak anlamlı olduğu (EAA:0,647, %95 GA:0,521-0,774 ve  $p=0,023$ ) ve benzer şekilde AFP değerinin de anlamlı olarak 60 aylık mortalite prediktörü olduğu görüldü (EAA:0,659, %95 GA:0,535-0,784 ve  $p=0,012$ ).



**Şekil 4.5.: İnflamatuvar göstergelerin 60 aylık mortaliteyi predikte etme gücü (ROC eğri grafiği)**

**Tablo 4.17. : İnflamatuvar göstergelerin 60 aylık mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi**

|                    | <b>EAA</b> | <b>%95 Güven Aralığı</b> |       | <b>p</b> |
|--------------------|------------|--------------------------|-------|----------|
| <b>AFP</b>         | 0,659      | 0,535                    | 0,784 | 0,012    |
| <b>NLR</b>         | 0,597      | 0,458                    | 0,735 | 0,17     |
| <b>PLR</b>         | 0,587      | 0,448                    | 0,726 | 0,22     |
| <b>MLR</b>         | 0,565      | 0,449                    | 0,681 | 0,27     |
| <b>PIV</b>         | 0,647      | 0,521                    | 0,774 | 0,023    |
| <b>SIRI</b>        | 0,614      | 0,486                    | 0,742 | 0,080    |
| <b>AST/ALT</b>     | 0,557      | 0,438                    | 0,676 | 0,35     |
| <b>AST/Albumin</b> | 0,596      | 0,465                    | 0,726 | 0,15     |

Çalışma popülasyonunun 60. aydaki sağkalım durumlarına bakıldığında, sağ kalan hastaların %75,0'inde, vefat eden hastaların ise %67,6'sında viral hepatit öyküsü mevcuttu ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ( $p=0,48$ ). Hepatit tedavisi almış hastaların oranı sağ kalan ve vefat eden gruplar arasında benzerdi ( $p=0,58$ ). Kitle sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştı ( $p=0,98$ ) ancak  $>5$  cm kitle varlığı sağ kalanlarda %45,8, vefat edenlerde ise %70,3 olarak görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,022$ ). Child Pugh skoru ve ALBI derecesi sağkalan ve vefat eden gruplar arasında benzerdi (her ikisi için  $p>0,05$ ). Ancak TNM evrelemesi ve BCLC sınıflaması açısından iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla  $p=0,004$  ve  $p=0,009$ ). Detaylı bulgular Tablo 4.18'de sunulmuştur.

**Tablo 4.18. : Çalışma popülasyonunun 60. aydaki sağkalım durumları ve karaciğer hastalığına ilişkin özelliklerin karşılaştırılması**

|                               | <b>Sağ kalan<br/>(n=24)</b> | <b>Vefat eden<br/>(n=111)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>Viral Hepatit</b>          | 18 (%75,0)                  | 75 (%67,6)                    | 0,48     |
| <b>Hepatit Tedavisi</b>       | 11 (%64,7)                  | 43 (%57,3)                    | 0,58     |
| <b>Kitle Sayısı</b>           |                             |                               | 0,98     |
| <b>1</b>                      | 17 (%81,0)                  | 64 (%79,0)                    |          |
| <b>2</b>                      | 3 (%14,3)                   | 13 (%16,0)                    |          |
| <b>3</b>                      | 1 (%4,8)                    | 4 (%4,9)                      |          |
| <b>&gt;5 cm kitle varlığı</b> | 11 (%45,8)                  | 78 (%70,3)                    | 0,022    |
| <b>Child-Pugh</b>             |                             |                               | 0,52     |
| <b>A</b>                      | 16 (%66,7)                  | 65 (%58,6)                    |          |
| <b>B</b>                      | 4 (%16,7)                   | 25 (%22,5)                    |          |
| <b>C</b>                      | -                           | 7 (%6,3)                      |          |
| <b>TNM EVRESİ</b>             |                             |                               | 0,004    |
| <b>IA</b>                     | 1 (%4,2)                    | 3 (%2,7)                      |          |
| <b>IB</b>                     | 13 (%54,2)                  | 22 (%19,8)                    |          |
| <b>II</b>                     | 6 (%25,0)                   | 35 (%31,5)                    |          |
| <b>IV</b>                     | 4 (%16,7)                   | 51 (%45,9)                    |          |
| <b>BCLC</b>                   |                             |                               | 0,009    |
| <b>A</b>                      | 12 (%52,2)                  | 22 (%20,2)                    |          |
| <b>B</b>                      | 2 (%8,7)                    | 16 (%14,7)                    |          |
| <b>C</b>                      | 9 (%39,1)                   | 58 (%53,2)                    |          |
| <b>D</b>                      | -                           | 13 (%11,9)                    |          |
| <b>ALBI Grade</b>             |                             |                               | 0,13     |
| <b>Grade 1</b>                | 13 (%54,2)                  | 36 (%32,4)                    |          |
| <b>Grade 2</b>                | 10 (%41,7)                  | 68 (%61,3)                    |          |
| <b>Grade 3</b>                | 1 (%4,2)                    | 7 (%6,3)                      |          |

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünya çapında en yaygın görülen kanserlerden olması ve yapılan çalışmalarla global olarak mortalitesinin giderek artmakta olduğu gösterilmiş olmasına rağmen HCC’de sağkalımı öngörmede kullanılabilecek parametreler sınırlıdır (67, 80, 81) . Bu nedenle HCC’de sağkalımı güvenilir ve hassas bir şekilde öngörecektir belirteçler özellikle de non-invaziv parametrelerle ilgili çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın ana amacı non-invaziv inflamatuvar parametrelerden olan PIV ve SİRİ skorlarının HCC’de prognozu öngörmede etkinliğini araştırmak ve bu parametrelerin klinik kullanımlarına yönelik daha detaylı ve kapsamlı araştırmalara ışık tutmaktır.

Çalışma popülasyonunun %80,7’sinin erkeklerden oluştuğu görülmektedir. Hastalarda ortalama tanı yaşı ise  $62,7 \pm 10,9$  olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda HCC insidansının popülasyonlar arasında değişiklik göstermekle birlikte erkeklerde kadınlara kıyasla 2-4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6,82). Yang ve ark. (83) tarafından ABD’de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise HCC’de median tanı yaşı 62 olarak belirtilmiştir.

Hastaların %68,9’unda viral hepatit öyküsü olması ve siroz sıklığının %86,7 olarak saptanması da literatürle örtüşmekte olup HCC etyolojisinde viral hepatitin rolüne vurgu yapmakta ve HCC’nin sıklıkla siroz zemininde geliştiği bilgisini desteklemektedir. Çalışma popülasyonunun göze çarpan özelliklerinden biri de çoğunun ileri evrede tanı almış olmasıdır. Önceden yürütülmüş çalışmalarda da hastaların sadece %40’nın erken evrede tanı aldığı ortaya konmuştur (84). Hastalarda en sık (%69,6) uygulanan tedavi protokolü ise sorafenibtir.

Viral hepatit ve hepatite yönelik tedavi öyküsü daha detaylı incelendiğinde; 3.,6., 12.. 24. ve 60. aylarda sağkalanlar ve vefat edenler arasında viral hepatit öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak viral hepatit tedavisi almış olan hastalarda sağkalım oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 3.,6. ve 12. aylarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da antiviral tedavinin HCC’de erken dönem mortaliteyi azaltmada etkin olduğuna işaret etmektedir.

Daha önce yapılan araştırmalarda HCC’de >5 cm kitle varlığının sağkalımı öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olduğu ve daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (85,86). Bu çalışmada da 3., 6.,12.,24 ve 60.aylarda >5 cm kitle varlığı oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde vefat edenlerde sağkalan gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

Evreleme sistemlerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; tanı anında hesaplanan Child –Pugh skoru, TNM, BCLC evresi ve ALBI grade’inin 3.,6. ve 12.aylarda vefat edenlerde sağkalanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri düzeyde olduğu görülmüştür. BCLC evrelemesinde bu ilişki 24. ve 60. aylarda da korunmakla birlikte diğer evreleme sistemleri için bu geçerli değildir. BCLC evreleme sisteminde tümör yükü, karaciğer fonksiyonu ve performans durumunun birlikte değerlendirilmesi bu evreleme sisteminin HCC’de sağkalımı daha başarılı bir şekilde öngörmesini açıklayabilir. Bunun yanı sıra Child-Pugh skorlamasında ensefalopati ve asit değerlendirmesinin subjektif olması, TNM evrelemesinde karaciğer fonksiyonlarının gözardı edilmesi, ALBI grade’inin tümör yükünü yansıtmaması ve sadece BCLC evrelemesinde hastanın performans durumunun değerlendirilmesi BCLC evrelemesinin diğer evreleme sistemlerine göre prognostik gücünü artırmaktadır. Bu veriler de bu ilişkiyi desteklemektedir.

Güncel veriler, inflamasyonun tümör gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Birçok kanser türü enfeksiyon, kronik irritasyon ve inflamasyon zemininden köken almaktadır. Büyük ölçüde inflamatuvar hücreler tarafından şekillendirilen tümör mikroçevresinin; neoplastik süreç, proliferasyon ve migrasyonda kritik rol oynadığı bilinmektedir (87). HCC, inflamasyonla ilişkili kanser gelişimi için klasik bir örnektir. HCC vakalarının %90’ından fazlasında viral hepatit, aşırı alkol tüketimi ve siroz gibi kronik inflamasyona neden olan süreçler ve fibrozis temel etkindir (16, 88).

Çeşitli hücre tipleri ve proteinler, inflamasyon ve neoplastik sürecin farklı basamaklarında rol oynar (69). Periferik kan veya tümör mikroçevresinde yer alan nötrofiller proanjiojenik faktörlerin üretimi yoluyla tümör progresyonunu sağlar (89). Bu nedenle birçok kanser türünde daha yüksek nötrofil sayısının daha kötü prognozla

ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Bunun yanı sıra lenfositlerin anti-tümöral savunmada rol alması nedeniyle lenfosit sayısının düşük olmasının da kanserlerde daha kötü prognozla bağlantılı olduğu saptanmıştır (87). Monositlerin karmaşık yollarla karsinogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Burada özellikle tümör ilişkili makrofajlar (TAM) büyük rol oynamaktadır. Bu hücrelerin anjiogenez sürecinde yer aldığı, tümöral çoğalma ve metastazı sağladığı kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra TAM'ın immunsupresif etkisi olduğu da bildirilmektedir (91-93). Yüksek monosit sayısının birçok kanser türünde daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (94-96). Tümör mikroçevresindeki plateletlerin ise tümör büyümesi, metastaz ve invazyonunda çeşitli roller üstlendiği ve bu nedenle yüksek platelet sayısının birçok kanserde daha kötü prognoz ve sağkalımla ilişkili olduğu bilinmektedir (97).

Bu özelliklerden yola çıkılarak yapılan farklı çalışmalarda NLR, MLR ve PLR'nin HCC'de sağkalımı öngörmeye kullanılabileceği gösterilmiştir. Birçok çalışmada daha yüksek NLR, MLR ve PLR değerlerinin HCC'de daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. (71, 72, 98). Ancak, literatürde bu biyobelirteçlerin HCC'de sağkalım ile anlamlı bir ilişki göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Nouri-Vaskeh ve ark. (91) 'nın ortaya koyduğu metaanalizde MLR'nin HCC'de genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği raporlanmıştır. Bu çalışma, MLR'nin hastalısız sağkalım ile ilişkilendirilebileceğini ancak genel sağkalım açısından belirgin bir prognostik değer taşımadığını savunmaktadır. Yine benzer şekilde transplantasyon yapılan HCC hastalarında NLR ile sağkalım ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada NLR'nin sağkalım ve rekürrens ile korele olmadığı saptanmıştır (98). Dai ve ark. (99) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise rezeksiyon yapılan HCC hastalarında preop NLR değerleri ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken postop NLR değerlerinin sağkalım ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yine transplantasyon gerçekleştirilen HCC hastalarında yapılan bir çalışmada PLR'nin sağkalımı öngörmeye bağımsız bir prediktör olmadığı bildirilmiştir (100). 2024'te Özdemir ve ark. (101) tarafından yapılan bir çalışmada da yüksek PLR ile HCC'de sağkalım arasında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir. Bu bulgular ışığında NLR, MLR ve PLR'nin HCC'de genel sağkalımı öngörmeye

kullanılabilirliklerinin sınırlı olduğu, bu konuda standardize edilmiş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Bu çalışmada da tanı anında hesaplanan NLR ve MLR'nin HCC'de 3., 6., 12. ve 24. aylarda sağkalımı öngörmeye etkin olduğu ancak bu etkinliğin 60. aydaki mortaliteyi öngörmeye izlenmediği saptanmıştır. PLR ise 3., 6., 12., 24. ve 60. aylarda istatistiksel olarak mortaliteyi öngörmeye başarısız olmuştur. PLR'nin mortaliteyi öngörmeye başarısız olmasının sebepleri arasında sirotik hastalarda trombositopeninin sık izlenmesi ve bunun PLR değerini etkilemesi dolayısıyla bu hastalarda PLR'nin inflamatuvar durumu etkin bir şekilde yansıtmaması düşünülebilir.

Sonuç olarak bu değerlerin mortalite ile ilişkisi değerlendirilirken sirotik hastalarda sık gözlenen trombositopeni nedeniyle PLR'nin yanıltıcı olabileceği, NLR'nin nötrofil artışı kadar lenfosit düşüklüğünde de etkilenmesi nedeniyle sadece inflamasyonu değil immunsupresyonu da gösterebileceği, MLR'nin ise TAM'a işaret etse de tek başına tümör mikroçevresini yansıtmakta yetersiz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla daha kompleks bileşenlere sahip parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada PIV ve SIRI skoru ön plana çıkmaktadır.

Daha önce yapılan farklı çalışmalarda yüksek PIV ve SIRI skorlarının HCC'de daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (67, 69). Bu çalışmanın sonucunda da öncekilere benzer şekilde PIV ve SIRI skorları 3., 6., 12., 24. ve 60. aylarda vefat eden hasta grubunda sağkalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir. İnflamatuvar parametrelerin mortaliteyi öngörmeye etkisi araştırıldığında ise 3., 6., 12. ve 24. aylarda hem PIV hem de SIRI skorunun mortaliteyi etkin olarak öngördüğü ve SIRI skorunda bu etkinliğin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak 60. ay mortalitesini öngörmeye PIV skoru etkin saptanırken SIRI skorunda bu etkinlik kaybolmuştur. Bu sonuçlar tanı anında hesaplanan SIRI skorlarının özellikle ilk iki yılda mortaliteyi öngörmeye PIV skoruna göre daha etkin olduğunu ancak PIV skorunun uzun dönem mortalitede prognostik gücünün SIRI skoruna göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

SIRI skoru, nötrofil, monosit ve lenfosit hücrelerinden türetilmiştir. Nötrofil ve monosit düzeylerindeki artış inflamatuvar aktiviteyi işaret ederken lenfopeni ise zayıf antitümöral yanıtla ilişkilendirilir. Bu nedenle SIRI, inflamasyon-immun yanıt dengesini yansıtır (102, 103). Ancak tümör mikroçevresinin stromal ve vasküler bileşenlerini içermediği için özellikle uzun dönemde tümör progresyonunu ve metastatik potansiyeli yansıtmakta yetersiz kalabilmektedir. Buna karşın PIV aynı parametrelere ek olarak trombositleri de içermesi nedeniyle daha kapsamlı bir biyolojik göstergedir. Trombositler; anjiogenez, tümör stromasının yeniden şekillenmesi ve immun kaçış gibi süreçlerde aktif rol oynar (97). Bu sayede PIV sadece inflamatuvar hücre yükünü değil tümör mikroçevresinin destek yapılarını da dikkate alır. Bu farklılık SIRI skorunun akut inflamatuvar durumu erken dönemde daha iyi yansıtması ve kısa dönem mortaliteyi öngörmekte daha başarılı olmasını; PIV skorunun ise inflamatuvar, vasküler ve stromal süreçleri içeren daha bütüncül bir yaklaşımla uzun dönem mortalitede prognostik olarak daha güçlü olmasını sağlamaktadır. Nitekim Zhang ve ark. (104) SIRI skorunun ilk 12-24 aylık sağkalımı öngörmekte başarılı olduğunu vurgularken Güven ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada PIV skorunun 5 yıllık sağkalımı öngörmekte daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu da döneme özgü biyobelirteç seçiminin klinik karar süreçlerinde daha değerli olduğuna işaret etmektedir.

AFP, sirozu ve/veya kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde HCC taramasında kullanılan parametrelerden biridir (21). Aynı zamanda HCC tanılı hastalarda daha yüksek AFP seviyelerinin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (106-110). Bu çalışmanın sonuçlarında da literatürle uyuşan şekilde AFP'nin 3., 6., 12., 24. ve 60. aylarda vefat eden hastalarda sağkalan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve mortaliteyi öngörmekte başarılı olduğu saptanmıştır.

Ayrıca ROC eğrileri incelendiğinde SIRI skorunun 3., 6., 12. ve 24. aylarda mortaliteyi öngörmekte AFP'ye göre daha etkin olduğu görülmüştür. Bu bulgu inflamasyonun tümör progresyonundaki merkezi rolünü vurgulamaktadır. SIRI skorunun basitçe hemogram verilerinden elde edildiği ve AFP'ye göre daha ulaşılabilir olduğu göz önüne alındığında bu sonucun önemi daha net bir şekilde anlaşılabilir. Bu

veriler SIRS skorunun AFP negatif vakalarda da HCC prognozunu öngörmeye kullanılabileceğine işaret etmesi nedeniyle de önem arz etmektedir.

Farklı çalışmalarda AST/ALT (De Ritis) oranının HCC de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde progresyon ve sağkalımla bağlantılı olduğu, daha yüksek AST/ALT oranı saptanan hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (111-117). Bunu açıklayan mekanizmalar tam olarak ortaya konamamış olmakla birlikte önerilen teorilerden biri; AST'nin hem mitokondrial hem de sitoplazmik, ALT'nin ise sadece sitoplazmik bir enzim olması ve HCC'de tümöre bağlı metabolik değişiklikler üzerinden gerçekleşen mitokondrial disfonksiyon nedeniyle AST'nin daha çok kana karışması dolayısıyla AST/ALT oranındaki yüksekliğin daha ciddi hepatik hasar ve azalmış karaciğer fonksiyon rezervini gösterdiğidir (117).

Bu çalışmanın sonuçlarında da tanı anında hesaplanan AST/ALT oranının 3.,6.ve 12. aylardaki mortaliteyle ilişkisi incelendiğinde AST/ALT oranının vefat eden hastalarda sağkalan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. ROC eğrisi çizildiğinde tanı anında hesaplanan De Ritis oranının 3.,6. ve 12. aydaki mortaliteyi öngörmeye etkin olduğu saptanmıştır. Ancak aynı ilişki 24. ve 60. ayda gösterilememiştir. Bunun sebebi AST/ALT oranının başlangıçta karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis derecesini biyokimyasal olarak yansıtmaması ancak uzun dönemde sağkalımda tümör progresyonu, tümörün biyolojik davranışı, uygulanan tedavilere alınan yanıt ve diğer sistemik komplikasyonların daha belirleyici olması olabilir.

2022 yılında Peng ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı multisentrik bir çalışmada yüksek AST/Albumin düzeylerinin HCC hastalarında daha büyük tümör boyutları, daha yüksek mikrovasküler invazyon oranı, daha kötü genel sağkalım ve nüksüz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (118). AST'nin karaciğer hücre hasarı ve karaciğerdeki inflamasyonu göstermesi, albumin düzeylerinin ise karaciğerin sentez kapasitesini, hastanın nutrisyonel durumunu yansıtmaması ve bir negatif akut faz reaktanı olması bu sonuçları açıklamaktadır.

Bu çalışmaya ait verilerde 3.,6.,12. ve 24. ay mortaliteleri incelendiğinde vefat eden hastalarda tanı anındaki AST/Albumin değerinin sağkalanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmektedir. 60. ayda yine vefat eden hastalarda bu oran sağkalanlara kıyasla yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ROC eğrileri incelendiğinde ise 3., 6. ve 12.aydaki mortaliteyi öngörmeye en etkin inflamatuvar parametre AST/Albumin oranı olarak saptanmıştır.

Bu veriler değerlendirilirken daha önce de belirtildiği üzere tedavi yanıtı, sistemik komplikasyonlar gibi ek faktörlerin uzun dönem mortaliteyi etkilediği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak inflamasyon tümör patogenezinin temel basamaklarından biridir. Dolayısıyla inflamasyon ve immün yanıtı yansıtan inflamatuvar parametreler prognozu öngörmeye kullanılabilir. PIV ve SIRI skoru bu inflamatuvar parametrelerden olup bileşenleri nedeniyle kısa ve uzun dönem mortaliteyi öngörmeye birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle klinik kararlarda bu parametrelerin dönemsel etkinlikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve parametrelerin tanı anında ölçülmesi fakat dinamik değişimlerin incelenmemesi bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir. Daha büyük hasta gruplarında yapılacak prospektif çalışmalarla bu parametrelerdeki dinamik değişimlerin de sağkalım ile ilişkisinin incelenmesi daha ayrıntılı bilgiler sağlayacaktır.

## ÖZET

**Giriş ve amaç :** HCC, karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörü olup yüksek mortalite oranına sahiptir. Bu konudaki tüm çalışmalara rağmen halen genel anlamda geç tanı koyulan ve kötü prognozla ilişkilendirilen bir malignitedir. HCC’de tanı ve tedaviyi yönlendirecek ve sağkalımı güvenilir bir şekilde öngörecektir beirteçler, özellikle de non-invaziv ve kolay erişilebilir parametrelerle ilgili çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın temel amacı, ulaşımı kolay olan hemogram parametrelerinden basit bir şekilde hesaplanan PIV ve SIRI skorlarının HCC’de sağkalımla ilişkisini incelemektir.

**Gereç ve yöntem :** Çalışma retrospektif olup Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde 01.01.2014 – 01.01.2024 tarihleri arasında ‘C22.0-Hepatosellüler Karsinom’ ICD kodu ile tetkik ve tedavi edilen erişkin hastalar örnekleme dahil edilmiştir. Ancak tanı anında 18 yaşın altında olan , gebe olan, tanı tarihi 2014’den önce olan, tanı esnasında eşlik eden enfeksiyonu , steroid gibi hemogram sayımını etkileyebilecek ilaç kullanımı ve/ veya romatolojik-hematolojik-otoimmün hastalığı olan, eşlik eden ek malignitesi olan, veri eksikliği mevcut olan ve yanlış tanı kodu girilmiş hastalar çalışmadan çıkarılmıştır . Hastaların demografik verileri, altta yatan karaciğer hastalığına görelik parametreleri, tümör evreleri, aldıkları tedaviler ve tanı anındaki laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Bu parametreler ile 3., 6., 12., 24. ve 60. aylardaki sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 135 hasta dahil edildi. Tanıda hesaplanan PIV ve SIRI skorları 3., 6., 12., 24. ve 60. aylarda vefat eden hasta grubunda sağkalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Bu skorların mortaliteyi öngörmedeki etkinliği incelendiğinde ise; tanı anında hesaplanan hem PIV hem de SIRI skorunun 3., 6., 12. ve 24. aylardaki mortaliteyi etkin olarak öngördüğü ve SIRI skorunda bu etkinliğin daha yüksek olduğu belirlendi. Ancak 60. ay mortalitesini öngörmede PIV skoru etkin saptanırken SIRI skorunda bu etkinlik izlenmedi.

**Sonuç :** İnflamasyon tümör patogenezinin ana basamaklarından biridir. Bundan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda inflamatuvar parametrelerin kanser hastalarında prognozu öngörmeye kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu parametrelerden ikisi olan PIV ve SIRI skorunun, bileşenleri nedeniyle kısa ve uzun dönem mortaliteyi öngörmeye birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle klinik kararlarda bu parametrelerin dönemsel etkinlikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler :** Hepatosellüler karsinom, PIV, SIRI, inflamasyon, sağkalım

# THE RELATIONSHIP BETWEEN SURVIVAL AND PIV AND SIRI SCORE IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** HCC is the most common primary malignant tumor of the liver and has a high mortality rate. Despite all the research on this topic, HCC remains a malignancy that typically receives a late diagnosis and carries a poor prognosis. Studies on parameters that will guide diagnosis and treatment in HCC and reliably predict survival, especially non-invasive and easily accessible parameters, are still needed. The main purpose of this study is to examine the relationship between PIV and SIRI scores, which are simply calculated from easily accessible hemogram parameters, and survival in HCC.

**Materials and Methods :** The study is retrospective, and the sample includes adult patients who were treated at Akdeniz University Hospital with the ICD code 'C22.0-Hepatocellular Carcinoma' between January 1, 2014 and January 1, 2024. Patients who were under 18 years old at the time of diagnosis, pregnant, diagnosed before 2014, had a concomitant infection at the time of diagnosis, used drugs such as steroids that could affect hemogram count and/or rheumatological-hematological-autoimmune disease, had an additional malignancy, had missing data, or had wrong ICD code were excluded from the trial. Demographic information about the patients, parameters related to the underlying liver illness, tumor stages, treatments received, and laboratory parameters at the time of diagnosis were evaluated. The relationship between these parameters and survival at 3, 6, 12, 24, and 60 months was investigated.

**Results :** The study involved 135 patients. PIV and SIRI scores at diagnosis were significantly greater in patients who died at 3, 6, 12, 24, and 60 months compared to survivors ( $p < 0.05$ ). When the effectiveness of these scores in predicting death was studied, it was discovered that both the PIV and SIRI scores calculated at diagnosis efficiently predicted mortality at 3, 6, 12, and 24 months, with the SIRI score having a

higher efficacy. However, whereas the PIV score was found to be beneficial in predicting 60-month death, the SIRI score did not perform similarly.

**Conclusion :** Inflammation is one of the main steps in tumor pathogenesis. Based on this, studies have shown that inflammatory parameters can be used to predict prognosis in cancer patients. Two of these parameters, the PIV and SIRI scores, have advantages and disadvantages against each other in predicting short- and long-term mortality due to their components. Therefore, the periodic effectiveness of these parameters should be taken into account in clinical decisions.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, PIV, SIRI, inflammation, survival



## KAYNAKLAR

1. Nagaraju GP, Dariya B, Kasa P, Peela S, El-Rayes BF. Epigenetics in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 3):622–32.
2. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(5):514–24.
3. Huckle F, Emmer H, Emmer R, Huckle M, Bota S, Fürstner M, et al. Changes in the epidemiology of hepatocellular carcinoma in Carinthia, Austria, 2012-2023. *Cancers (Basel).* 2023;15(21):5215.
4. Rungay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol .* 2022;77(6):1598–606.
5. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol .* 2020;72(2):250–61.
6. Suresh D, Srinivas AN, Kumar DP. Etiology of hepatocellular Carcinoma: Special focus on fatty liver disease. *Front Oncol* 2020;10:601710.
7. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017;16(1):1
8. Affo S, Yu L-X, Schwabe RF. The role of cancer-associated fibroblasts and fibrosis in liver cancer. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:153–86.
9. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):589–604.
10. Rizzo GEM, Cabibbo G, Craxì A. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Viruses.* 2022;14(5):986.

11. Dhanasekaran R, Kwo PY. Hepatitis C and hepatocellular cancer: To treat or not to treat. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(3):169–73.
12. Noh R, Lee DH, Kwon BW, Kim YH, Kim SB, Song IH. Clinical impact of viral load on the development of hepatocellular carcinoma and liver-related mortality in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:7476231.
13. Zampino R, Pisaturo MA, Cirillo G, Marrone A, Macera M, Rinaldi L, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic HBV-HCV co-infection is correlated to fibrosis and disease duration. *Ann Hepatol*. 2015;14(1):75–82.
14. Jang T-Y, Wei Y-J, Liu T-W, Yeh M-L, Liu S-F, Hsu C-T, et al. Role of hepatitis D virus infection in development of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B patients treated with nucleotide/nucleoside analogues. *Sci Rep*. 2021;11(1):8184.
15. McGee-Avila JK, Argirion I, Engels EA, O'Brien TR, Horner M-J, Qiao B, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in people with HIV in the United States, 2001-2019. *J Natl Cancer Inst* . 2024;116(1):61–8.
16. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):6.
17. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* . 2016;64(1):73–84.
18. Thylur RP, Roy SK, Shrivastava A, LaVeist TA, Shankar S, Srivastava RK. Assessment of risk factors, and racial and ethnic differences in hepatocellular carcinoma: Risk factors and disparities in HCC. *JGH Open*. 2020;4(3):351–9.

19. 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(3):369–80.
20. Zhang Y-J. Interactions of chemical carcinogens and genetic variation in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* . 2010;2(3):94–102.
21. Frenette CT, Isaacson AJ, Bargellini I, Saab S, Singal AG. A practical guideline for hepatocellular carcinoma screening in patients at risk. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* . 2019;3(3):302–10.
22. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922–65.
23. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.
24. Costa AP de M, da Silva MACN, Castro RS, Sampaio AL de O, Alencar Júnior AM, da Silva MC, et al. PAGE-B and REACH-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients from northeast, Brazil. *Viruses*. 2022;14(4):732.
25. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2019;39(12):2214–29.

26. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2022;28(2):216–29.
27. Ahn DG, Kim HJ, Kang H, Lee HW, Bae SH, Lee JH, et al. Feasibility of  $\alpha$ -fetoprotein as a diagnostic tool for hepatocellular carcinoma in Korea. *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):46–53.
28. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: Diagnosis, prognosis and treatment response assessment. *Cells*. 2020;9(6):1370.
29. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):26–34.
30. Parra NS, Ross HM, Khan A, Wu M, Goldberg R, Shah L, Mukhtar S, Beiriger J, Gerber A, Halegoua-DeMarzio D. Advancements in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Translational Medicine*. 2023; 3(1):51-65.
31. Sparchez Z, Craciun R, Caraiani C, Horhat A, Nenu I, Procopet B, Sparchez M, Stefanescu H, Mocan T. Ultrasound or Sectional Imaging Techniques as Screening Tools for Hepatocellular Carcinoma: Fall Forward or Move Forward? *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(5):903.
32. Henedige T, Venkatesh SK. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging*. 2013;12(3):530–47.
33. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* . 2018;67(1):401–21.

34. Lu R-C, She B, Gao W-T, Ji Y-H, Xu D-D, Wang Q-S, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J Gastroenterol* . 2019;25(32):4682–95.
35. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):35–41.
36. Calderon-Martinez E, Landazuri-Navas S, Vilchez E, Cantu-Hernandez R, Mosquera-Moscoso J, Encalada S, et al. Prognostic scores and survival rates by etiology of hepatocellular carcinoma: A review. *J Clin Med Res*. 2023;15(4):200–7.
37. Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. *Chin Clin Oncol*. 2013;2(4):33.
38. Chedid MF, Kruel CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruel CDP, et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and operative management. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(4):272–8.
39. Mallik M, Singhai A, Khadanga S, Ingle V. The significant morbidity and mortality indicators in patients of cirrhosis. *Cureus*. 2022;14(1):e21226.
40. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* .2005;42 Suppl(1):S100-7.
41. Trivedi HD. The evolution of the MELD score and its implications in liver transplant allocation: A beginner's guide for trainees. *ACG Case Rep J*. 2022;9(5):e00763.
42. Emenena I, Emenena B, Kweki AG, Aiwuyo HO, Osarenkhoe JO, Iloeje UN, et al. Model for End Stage Liver Disease (MELD) score: A tool for prognosis and

prediction of mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Cureus*. 2023;15(5):e39267.

43. Brown C, Aksan N, Muir AJ. MELD-Na accurately predicts 6-month mortality in patients with decompensated cirrhosis: Potential trigger for hospice referral: Potential trigger for hospice referral. *J Clin Gastroenterol* . 2022;56(10):902–7.
44. Krishnan A, Woreta TA, Vaidya D, Liu Y, Hamilton JP, Hong K, et al. MELD or MELD-Na as a predictive model for mortality following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(1):38–44.
45. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, Cho CS, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol*. 2018;117(4):644–50.
46. Crocetti L, Bargellini I, Cioni R. Loco-regional treatment of HCC: current status. *Clin Radiol*. 2017;72(8):626–35
47. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer*. 2000;89(11):2266–73.
48. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Rep*. 2022;4(10):100557.
49. Gui B, Weiner AA, Noshier J, Lu S-E, Foltz GM, Hasan O, et al. Assessment of the albumin-bilirubin (ALBI) grade as a prognostic indicator for hepatocellular

carcinoma patients treated with radioembolization. Am J Clin Oncol . 2018;41(9):861–6.

50. Adnan T. Hepatosellüler karsinom tanı ve tedavisi. Güncel Gastroenteroloji. 2010;14(3):145-148

51. Küçükapan A, Keskin S, Keskin Z, Poyraz N. Hepatosellüler karsinom tedavisinde girişimsel radyolojik yöntemler. Selçuk Tıp Dergisi. 2015;31(1):40-46.

52. Garzali İU, Hargura AS, İnce V, Varol Fİ, Carr Bİ, Yılmaz S, Turk J Gastroenterol 2023; 34: 1235-1239

53. Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Liver Cancer. 2012;1(3–4):144–58.

54. Lewandowski RJ, Geschwind J-F, Liapi E, Salem R. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview. Radiology. 2011;259(3):641–57.

55. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. J Clin Oncol. 1984;2(5):498–504.

56. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. Cardiovasc Radiol. 2006;29(4):522–9.

57. Chen CP. Role of radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Transl Hepatol. 2019;7(2):183–90.

58. Yoon SM. External beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A review of the current guidelines in the East and the West. *J Liver Canc.* 2021;21(1):25–33.
59. Kesen O, Çil T. Hepatoselüler kanserde immünoterapi. *Türkiye Klinikleri.* 2022;62-7.
60. Kato A, Miyazaki M, Ambiru S, Yoshitomi H, Ito H, Nakagawa K, et al. Multidrug resistance gene (MDR-1) expression as a useful prognostic factor in patients with human hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Surg Oncol.* 2001;78(2):110–5.
61. Jiang W, Lu Z, He Y, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in hepatocellular carcinoma: implication in 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1997;3(3):395–9.
62. Soini Y, Virkajärvi N, Raunio H, Pääkkö P. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: a potential marker of prognosis. *J Clin Pathol.* 1996;49(6):470–3.
63. Kim DW, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8(2):256–65.
64. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Maini MK, Mazzaferro V, Pinato DJ, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(3):151–72.
65. Chen R, Li Q, Xu S, Ye C, Tian T, Jiang Q, et al. Modulation of the tumour microenvironment in hepatocellular carcinoma by tyrosine kinase inhibitors: from modulation to combination therapy targeting the microenvironment. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):73.

66. Zhang T, Merle P, Wang H, Zhao H, Kudo M. Combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma: do we see the light at the end of the tunnel? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(2):180–92.
67. Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget.* 2017;8(21):34954–60.
68. Chen X, Li Y, Xia H, Chen YH. Monocytes in tumorigenesis and tumor immunotherapy. *Cells.* 2023;12(13):1673.
69. Karadağ I, Karakaya S, Yılmaz ME, Çakmak Öksüzoğlu ÖB. The potential prognostic novel markers PIV and PILE score to predict survival outcomes at hepatocellular cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(20):7679–86.
70. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: A meta-analysis and systematic review. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):967–81.
71. Zhao Y, Si G, Zhu F, Hui J, Cai S, Huang C, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(14):22854–62.
72. Wang Q, Qiao W, Liu B, Li J, Yuan C, Long J, et al. The monocyte to lymphocyte ratio not only at baseline but also at relapse predicts poor outcomes in patients with hepatocellular carcinoma receiving locoregional therapy. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):98.

73. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020;123(3):403–9.
74. Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. The Pan-immune-Inflammation Value in patients with metastatic melanoma receiving first-line therapy. *Target Oncol*. 2021;16(4):529–36.
75. Chen X, Hong X, Chen G, Xue J, Huang J, Wang F, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value predicts the survival of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer treated with first-line ALK inhibitor. *Transl Oncol* . 2022;17(101338):101338.
76. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, Lobefaro R, Zambelli L, Leporati R, Rea C, Mariani G, Bianchi GV, Capri G, et al. The Pan-Immune-Inflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)—Positive Advanced Breast Cancer Treated with First-Line Taxane-Trastuzumab-Pertuzumab. *Cancers*. 2021;13(8):1964.
77. Tang C, Zhang M, Jia H, Wang T, Wu H, Xu K, et al. The systemic inflammation response index (SIRI) predicts survival in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing immunotherapy and the construction of a nomogram model. *Front Immunol*. 2024;15:1516737.
78. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(14):2158–67.
79. Jiang S, Wang S, Wang Q, Deng C, Feng Y, Ma F, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) independently predicts survival in advanced lung

adenocarcinoma patients treated with first-generation EGFR-TKIs. *Cancer Manag Res.* 2021;13:1315–22.

80. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(12):864–84.

81. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo L-H, Chow PK-H, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2023;164(5):766–82.

82. Wands J. Hepatocellular carcinoma and sex. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1974–6.

83. Yang JD, Altekruse SF, Nguyen MH, Gores GJ, Roberts LR. Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer.* 2017;123(1):81–9.

84. Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):425–32.

85. Liang B-Y, Gu J, Xiong M, Zhang E-L, Zhang Z-Y, Chen X-P, et al. Tumor size may influence the prognosis of solitary hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis and without macrovascular invasion after hepatectomy. *Sci Rep.* 2021;11(1):16343.

86. Chen Z, Zheng H, Zeng W, Liu M, Chen Y. Prognostic analysis on different tumor sizes for 14634 hepatocellular carcinoma patients. *European Journal Of Cancer Care.* 2023;1-13.

87. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–7.
88. Mao S, Yu X, Shan Y, Fan R, Wu S, Lu C. Albumin-bilirubin (ALBI) and monocyte to lymphocyte ratio (MLR)-based nomogram model to predict tumor recurrence of AFP-negative hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1355–65.
89. Dings RPM, Nesmelova I, Griffioen AW, Mayo KH. Discovery and development of anti-angiogenic peptides: A structural link. *Angiogenesis*. 2003;6(2):83–91.
90. Atzpodien J, Reitz M. Peripheral blood neutrophils as independent immunologic predictor of response and long-term survival upon immunotherapy in metastatic renal-cell carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008;23(1):129–34.
91. Nouri-Vaskeh M, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Pashazadeh F, Azami-Aghdash S, Alizadeh H, Pouya P, et al. Prognostic impact of monocyte to lymphocyte ratio in clinical outcome of patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Galen*. 2020;9:e1948.
92. Zhao Y-J, Ju Q, Li G-C. Tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(4):593–8.
93. Passacquale G, Vamadevan P, Pereira L, Hamid C, Corrigall V, Ferro A. Monocyte-platelet interaction induces a pro-inflammatory phenotype in circulating monocytes. *PLoS One*. 2011;6(10):e25595.
94. Kim BW, Jeon YE, Cho H, Nam EJ, Kim SW, Kim S, et al. Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and

multiplication of neutrophil and monocyte: Diagnosis of endometrial cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(1):48–56.

95. Lee Y-Y, Choi CH, Sung CO, Do I-G, Huh S, Song T, et al. Prognostic value of pre-treatment circulating monocyte count in patients with cervical cancer: comparison with SCC-Ag level. Gynecol Oncol. 2012;124(1):92–7.
96. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with hepatocellular carcinoma. Surgery .2006;139(6):755–64.
97. Giannakeas V. Trends in platelet count among cancer patients. Exp Hematol Oncol. 2022;11(1):16.
98. Mouchli M, Reddy S, Gerrard M, Boardman L, Rubio M. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic predictor after treatment of hepatocellular carcinoma." Review article. Ann Hepatol . 2021;22(100249):100249.
99. Dai T, Lin G, Deng M, Zhu S, Li H, Yao J, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio at different time points in patients with hepatocellular carcinoma receiving liver resection. Transl Cancer Res. 2020;9(2):441–57.
100. Garzali I, Hargura A, Ince V, Usta S, Aloun A, Carr B, et al. Prognostic role of platelet lymphocyte ratio (PLR) among patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. Ann Med Res.2023;30(2):194–8.
101. Özdemir M, Gökoç Doğu G, Yapar Taşköylü B, Demiray AG, Çakan Demirel B, Doğan T, et al. Prognostic value of ALBI score and lymphocyte-associated inflammation markers in advanced hepatocellular carcinoma: A single centre retrospective cross-sectional study. nkmj. 2024;155–62.

102. Zhang P, Li Y, Zhang H, Wang X, Dong L, Yan Z, et al. Prognostic value of the systemic inflammation response index in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage and a Nomogram model construction. *Br J Neurosurg.* 2023;37(6):1560–6.
103. Çakin Ö, Karaveli A, Yüce Aktepe M, Gümüş A, Yildirim ÖE. Comparison of inflammatory marker scoring systems and conventional inflammatory markers in patients over 65 years of age admitted to the intensive care unit: A multicenter, retrospective, cohort study. *J Clin Med.* 2024;13(14):4011.
104. Zhang S, Tang Z. Prognostic and clinicopathological significance of systemic inflammation response index in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers In Immunology.* 2024;15.
105. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The association between the pan-immune-inflammation value and cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2675.
106. Lee W-C. Value of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:52.
107. Tyson GL, Duan Z, Kramer JR, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Level of  $\alpha$ -fetoprotein predicts mortality among patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(11):989–94.
108. Kim SR, Kim HJ, Kim YJ. The role of alpha-fetoprotein (AFP) in monitoring of treatment and prediction of survival in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2005;23(16\_suppl):4190–4190.
109. Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Nava-Lacorte A, Lajud-Barquín FA, Zilli-Hernández S, Vázquez-Ramírez LM. Correlation between preoperative serum alpha-fetoprotein levels and survival with respect to the surgical treatment of hepatocellular carcinoma at a tertiary care hospital in Veracruz, Mexico. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)* . 2017;82(4):357–60.

110. Chaminda SR, Suchintha T, Anuk NM, Supun DA, Bhagya GM, Habarakada LCA, et al. Pre-treatment alphafeto protein in hepatocellular carcinoma with non-viral aetiology - a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):142.
111. Fukui-Kawaura S, Kawahara T, Araki Y, Nishimura R, Uemura K, Namura K, et al. A higher De Ritis ratio (AST/ALT) is a risk factor for progression in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget.* 2021;12(9):917–22.
112. Wang F, Gao S, Wu M, Zhao D, Sun H, Yav S, et al. The prognostic role of the AST/ALT ratio in hepatocellular carcinoma patients receiving thermal ablation combined with simultaneous TACE. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):80.
113. Huo R-R, Pan L-X, Wu P-S, Liang X-M, You X-M, Ma L, et al. Prognostic value of aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio in hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *BJS Open.* 2024;8(1).
114. Chen W, Wang W, Zhou L, Zhou J, He L, Li J, et al. Elevated AST/ALT ratio is associated with all-cause mortality and cancer incident. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24356.
115. Zhang Y, Zhang J, Shang S, Ma J, Wang F, Wu M, et al. The AST/ALT ratio predicts survival and improves oncological therapy decisions in patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy with or without radiotherapy. *Front Oncol.* 2024;14:1389804.
116. Altiner S, Cebeci E, Sucu BB, Çöl M, Ergüder E, Ünal Y, et al. Can the De Ritis Ratio (AST/ALT) be used to predict colon cancer stages? *Ahi Evran Med J.* 2022
117. Mo Q, Liu Y, Zhou Z, Li R, Gong W, Xiang B, et al. Prognostic value of aspartate transaminase/alanine transaminase ratio in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Front Oncol.* 2022;12:876900.

118. Peng W, Shen J, Dai J, Leng S, Xie F, Zhang Y, et al. Preoperative aspartate aminotransferase to albumin ratio correlates with tumor characteristics and predicts outcome of hepatocellular carcinoma patients after curative hepatectomy: a multicenter study. *BMC Surg.* 2022;22(1):307.

## **AKADEMİK BEYAN**

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “Hepatosellüler Karsinom Tanılı Hastalarda Sağkalım ile PIV ve SIRI Skoru İlişkisi ” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

02/06/2025

Dr. Özlem Esra YILDIRIM

## **EKLER**

**Ek 1.** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

