



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA
PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN SORAFENİB
TEDAVİSİ ÖNCESİ PROGNOSTİK DEĞERİ**

Hazırlayan

Dr. Enes Önel

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA

TOKAT

2025



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA
PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN SORAFENİB
TEDAVİSİ ÖNCESİ PROGNOSTİK DEĞERİ**

Hazırlayan

Dr. Enes Önel

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA

TOKAT

2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, hekimliğin sadece bir meslek değil bir adanmışlık olduğunu bana öğreten, her daim desteğini ve ilgisini hissettiren, mesleki donanımımın gelişmesinde büyük katkıları olan çok kıymetli tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimlerinden ve tecrübelerinden faydalandığım, akademik ve klinik anlamda bana yön veren, her biri ayrı ayrı değerli olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, bilgi ve dayanışmalarıyla sürecimi kolaylaştıran kıymetli asistan arkadaşlarıma; fedakârlıklarıyla her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın en güzel tesadüfı, desteğini her koşulda hissettiğim, sabırla ve sevgisiyle yanımda olan kıymetli eşim Ayça Karabulut ÖNEL'e ve bana büyük bir ilham olan canım oğlum Egehan'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte bana her daim destek olan, en büyük motivasyon kaynağım, varlıklarıyla gücümü artıran değerli aileme; sevgili annem Şazimet ÖNEL ve babam Kemal ÖNEL'e, her zaman yanımda olan kıymetli ablam Merve ÖNEL'e gönülden teşekkür ederim.

Bu süreçte emeği geçen ve katkı sağlayan herkese en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın temel amacı, hepatoselüler kanser (HSK) tanısı almış hastalarda prognostik nütrisyonel indeks (PNI) düzeyleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışma ile, prognostik nütrisyonel indeksin HSK'li hastalarda hastalığın gidişatını öngörmedeki potansiyel rolünü ortaya koymak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif tanımlayıcı çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2013 ile 1 Nisan 2024 tarihleri arasında hepatoselüler kanser tanısı alarak sorafenib tedavisi planlanan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastane bilgi sistemi üzerinden temin edilmiştir. Prognostik nütrisyonel indeks düzeylerine göre oluşturulan gruplar, sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. Veri analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapılmış; uygun istatistiksel testler uygulanmıştır. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya hepatoselüler kanserli, 18 yaş üzeri toplam 48 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %87.5'i erkek olup, medyan yaş 66.5 yıldır. Etiyolojik olarak en sık neden Hepatit B (%68.8) saptanmıştır. Tanı anında olguların %58.3'ünde tümör boyutu 5 cm'nin üzerinde, %70.8'inde ise üç veya daha fazla lezyon bulunmuştur. Uygulanan tedaviler arasında en sık yöntem transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE, %29.2) olup, bunu cerrahi (%22.9), radyofrekans ablasyon (%8.3) ve TARE (%6.3) izlemiştir. ROC analizi sonucunda Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI) için en uygun eşik değerin 43.2 olduğu belirlenmiş ($AUC=0.833$; $p < 0.001$) ve bu değere göre hastalar PNI yüksek ve düşük olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Düşük PNI grubunda albümin ve lenfosit düzeyleri anlamlı olarak düşük, toplam bilirubin düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Kaplan-Meier analizine göre PNI yüksek grubun medyan genel sağkalımı 25 ay, düşük grubun ise 9.4 ay olarak saptanmış ($p=0.011$); progresyonsuz sağkalım sırasıyla 15.3 ve 2.8 ay olup fark ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.001$). Hastalık kontrol oranı PNI yüksek grupta %79.2, düşük grupta %25.0 olarak bulunmuş ($p < 0.001$) ve yüksek PNI düzeyinin daha iyi sağkalım ve tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız, Prognostik Nütrisyonel İndeks'in (PNI) hepatoselüler kanserli hastalarda sağkalımı öngörmeye bağımsız ve anlamlı bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir. PNI yüksek olan hastalarda medyan genel sağkalım 25.0 ay, düşük PNI grubunda ise 9.4 ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde progresyonsuz sağkalım süreleri sırasıyla 15.3 ay ve 2.8 ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Yalnızca serum albümin düzeyi ve lenfosit sayısına dayanan bu indeksin basit, ekonomik ve kolay erişilebilir olması,

linik uygulamada kullanımını kolaylaştırmaktadır. Düşük PNI değeri, yetersiz beslenme durumu ve zayıf immün yanıtla ilişkili olup olumsuz prognozu işaret etmektedir. PNI'nin hepatoselüler kanserli hastalarda hasta prognozunu öngörmeye güvenilir, pratik ve klinik kullanıma uygun bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler kanser, Prognostik Nütrisyonel İndeks, Sağkalım



ABSTRACT

Introduction and Aim: The primary aim of this study was to investigate the relationship between Prognostic Nutritional Index (PNI) levels and survival outcomes in patients diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC). The study sought to evaluate the potential role of PNI as a predictive marker for disease progression and prognosis in HCC patients.

Materials and Methods: This retrospective descriptive study was conducted on patients diagnosed with hepatocellular carcinoma and planned for sorafenib treatment at Tokat Gaziosmanpaşa University Oncology Clinic between January 1, 2013, and April 1, 2024. Demographic, clinical, and laboratory data of the patients were obtained through the hospital information system. Groups formed based on prognostic nutritional index levels were compared for survival. Data analysis was performed using SPSS 22.0, and appropriate statistical tests were applied. A p-value of <0.05 was considered the level of significance.

Results: A total of 48 patients aged over 18 years with hepatocellular carcinoma were included in the study. The majority of patients were male (87.5%), with a median age of 66.5 years. Hepatitis B infection was identified as the most common etiological factor (68.8%). At the time of diagnosis, 58.3% of patients had a tumor size larger than 5 cm, and 70.8% had three or more lesions. The most frequently applied treatment modality was transarterial chemoembolization (TACE, 29.2%), followed by surgical resection (22.9%), radiofrequency ablation (8.3%), and TARE (6.3%). ROC curve analysis identified the optimal PNI cutoff value as 43.2 (AUC=0.833; $p<0.001$). Patients were subsequently classified into high- and low-PNI groups according to this threshold. The low-PNI group exhibited significantly lower serum albumin and lymphocyte levels, and higher total bilirubin levels. Kaplan–Meier survival analysis demonstrated that the median overall survival was 25 months in the high-PNI group and 9.4 months in the low-PNI group ($p=0.011$). Median progression-free survival was 15.3 months and 2.8 months, respectively ($p<0.001$). The disease control rate was 79.2% in the high-PNI group and 25.0% in the low-PNI group ($p<0.001$), indicating that higher PNI levels were associated with improved survival and treatment response.

Conclusion: Our study demonstrated that the Prognostic Nutritional Index (PNI) serves as an independent and significant prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. Patients with higher PNI levels had a median overall survival of 25.0 months, compared to 9.4 months in the low-PNI group. Similarly, progression-free survival was significantly longer in the high-PNI group (15.3 vs. 2.8 months; $p<0.001$). As PNI is based

solely on serum albumin concentration and lymphocyte count, it represents a simple, cost-effective, and easily obtainable index suitable for clinical application. Low PNI values reflect poor nutritional status and impaired immune function, correlating with worse prognosis. These findings support the use of PNI as a reliable, practical, and clinically applicable prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Prognostic Nutritional Index, Survival



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. HEPATOSSELÜLER KARSİNOM EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİSİ	4
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.2.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu	7
2.2.2. Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu:	8
2.2.3. Hepatit D Virüsü	10
2.2.4. Cinsiyet	10
2.2.5. Çevresel Faktörler	10
2.2.5.1. Aflatoksin	10
2.2.5.2. Yaşam Tarzı Faktörleri	11
2.2.6. Metabolik Faktörler	12
2.2.7. Genetik Hastalıklar	13
2.2.7.1. Herediter Hemokromatozis	13
2.2.7.2. Wilson Hastalığı	13
2.2.7.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	14
2.2.8. Siroz	14
2.3. KORUYUCU FAKTÖRLER	15
2.4. HEPATOSSELÜLER KARSİNOM HASTALARINDA KLİNİK	16
2.5. SERUM BELİRTEÇLERİ	16
2.6. TARAMA	17
2.7. TANI	18
2.8. PROGNOZ VE EVRELEME	19
2.9. HEPATOSSELÜLER KANSERDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ	22
2.9.1. Cerrahi Yaklaşımlar	22
2.9.1.1. Rezeksiyon	22
2.9.1.2. Transplantasyon	23
2.9.2. Ablasyon	23
2.9.3. İntraarteriyel Tedaviler	24

2.9.4.	Sistemik Tedaviler	24
2.10.	HEPATOSSELÜLER KARSİNOMDA YANIT DEĞERLENDİRMESİ	26
2.11.	PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS (PNİ)	26
3.	<i>GEREÇ ve YÖNTEM</i>	28
3.1.	ÇALIŞMANIN ONAYI	28
3.2.	ÇALIŞMANIN TASARIMI	28
3.3.	ÇALIŞMANIN DİZAYNI	28
3.4.	İSTATİKSEL ANALİZ	29
3.5.	KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ	29
4.	<i>BULGULAR</i>	30
5.	<i>TARTIŞMA VE SONUÇ</i>	36
6.	<i>KAYNAKÇA</i>	41

KISALTMALAR

AASLD	: Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği
AFP	: Alfafetoprotein
ALB	: Albumin
ALBI	: Albumin-Bilirubin Oranı
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APASL	: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Eğri altında kalan alan
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CLIP	: İtalyan Karaciğer Kanseri Programı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EO	: Eozinofil
EASL	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği
GA	: Güven aralığı
GS	: Genel Sağlık
HB	: Hemoglobin
HbsAG	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HbeAg	: Hepatit B e Antijeni
HSK	: Hepatosellüler karsinom
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IKK	: İntrahepatik Kolanjiyokarsinom
INR	: International Normalized Ratio
LYM	: Lenfosit
MASLD	: Metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı
MONO	: Monosit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEU	: Nötrofil

ORF	: Açık Okuma Çerçevesi
PLT	: Trombosit
PNI	: Prognostik Nütrisyonel İndeks
PS	: Progresyonsuz Sağkalım
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
RECIST	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RNA	: Ribonükleik Asit
SIRT	: Seçici İnternal Radyasyon Tedavisi
TAE	: Transarterial Embolizasyon
TAKE	: Transarterial Kemoembolizasyon
TARE	: Trans-arteriyel Radyoembolizasyon
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
USG	: Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Hepatoselüler Kansere TNM Evreleme AJCC/UICC 8.versiyonu	21
Tablo 2 Hastaların Genel Özellikleri, Etiyolojik Bulguları	30
Tablo 3 HSK Hastalarının Radyolojik Bulguları ve Uygulanan Tedavi Yöntemleri	31
Tablo 4 Hastaların Karakteristik Özellikleri	32
Tablo 5 HSK tanılı hastalarda PNI için ROC eğrisi sonucu	33
Tablo 6 Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) Gruplarına Göre Sağkalım ve Tedavi Etkinliği Sonuçlarının Karşılaştırılması	34



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Hepatosellüler Karsinoma etiyolojilerinin ve HSK gelişimine yol açan potansiyel mekanizmaların genel değerlendirmesi (30)	6
Şekil 2 BCLC sınıflaması(159)	21
Şekil 3 Hepatosellüler Karsinomda Sistemik Tedavilerin Kronolojik Sıralaması(193)	26
Şekil 4 HSK tanılı hastalarda PNI için ROC eğrisi sonucu	33
Şekil 5 PNI Gruplarına Göre Progresyonsuz Sağkalım (Kaplan-Meier Eğrisi)	35
Şekil 6 PNI Gruplarına Göre Genel Sağkalım (Kaplan-Meier Eğrisi)	35



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin hepatosit kaynaklı malign tümörüdür. Tüm kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturur ve dünyada yıllık 500.000'den fazla ölüme neden olmaktadır. Kanser kaynaklı ölümler arasında dördüncü, erkeklerde ise üçüncü sıradadır. İnsidansı coğrafi olarak değişkenlik gösterir; özellikle hepatit B ve C prevalansının yüksek olduğu Asya ve Afrika ülkelerinde daha sık görülmektedir (1).

HSK, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve insidansı 50-60 yaşlarında başlayıp 70 yaşlarında pik yapar. Alkole bağlı siroz artışıyla genç nüfusta da risk yükselmiştir. ABD'de ortalama tanı yaşı 65 olup, erkeklerde prevalans daha yüksektir(2). HSK'ların yaklaşık %80'i sirozdan kaynaklanır ve sirozlu hastaların yaşam süresi uzadıkça HSK görülme olasılığı artmaktadır. Siroz riski olan toplumlarda erken tanı için çeşitli tarama programları geliştirilmiştir. HBV, HCV, Metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) ve alkol, siroz ve HSK'nın en sık nedenleri arasındadır (3).

Dünyada HSK gelişimi çoğunlukla endemik bölgelerdeki HBV enfeksiyonlarına bağlıdır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından karsinojen olarak sınıflandırılan Aflatoksin B1 güçlü bir hepatokarsinojendir. Güney-Doğu Asya ve Sahra Altı Afrika'da HBV'ye bağlı siroz ve HSK yaygın olmakla birlikte, bu bölgelerde aflatoksine bağlı HSK insidansı da yüksektir(4).Kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde HSK sıklığı, enfekte olmayanlara göre yüz kat daha fazladır(5).

HSK belirtileri ve Tanı: HSK'da medyan sağkalım 6-20 ay arasındadır. Kompanse sirozu olan hastalarda asit, ensefalopati, sarılık veya varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları geliştiğinde HSK'dan şüphelenilmelidir. Bu komplikasyonlar genellikle tümörün hepatik/portal vene uzanımı veya arteriovenöz şant sonucudur. Hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı, palpabl kitle, diyare, obstrüktif sarılık, intraperitoneal kanama ve paraneoplastik semptomlar (hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, deri bulguları) görülebilir. Semptomatik HSK'da 5 yıllık sağkalım %0-10 iken, rezeksiyon veya karaciğer nakli yapılanlarda bu oran %50 civarındadır. Bu nedenle erken tanı kritik önem taşır(6). Günümüzde hastalar giderek daha sık olarak karaciğer nakli değerlendirmesi sırasında veya sirozlu hastalarda rutin tarama ile asemptomatik evrede tanı almaktadır(7).

Görüntüleme çalışmaları, HSK teşhisinde anahtar rol oynamaktadır. Radyolojik teknikler sürekli gelişmektedir. Geçmişte kullanılan karaciğer radyoizotop taramaları, özellikle küçük tümörlerde duyarlılık ve özgüllük sorunları yaşamıştır. Anjiyografi HSK tespitinde

kullanılsa da, 2 cm'den küçük tümörleri tespit etme hassasiyeti sorgulanmaktadır. Günümüzde anjiyografinin rolü daha çok kemoembolizasyon gibi tedavilerin uygulanmasıyla sınırlıdır(8).

Ultrasonografi (USG), HSK'nın tespitinde önemli rol oynamaya devam etmektedir. HSK, ultrasonografide çevre karaciğer dokusundan farklı ekojenite gösterir. Küçük tümörler tipik olarak hipoekoik, büyük tümörler ise hiperekoik görünümündedir. Ayrıca tümör kapsülü de ultrasonografide görülebilir. Ultrasonografi, HSK taramasında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterse de, tanıda kullanımı büyük ölçüde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme ile yer değiştirmiştir. Bununla birlikte, vasküler invazyon değerlendirmesi gibi özel durumlarda halen yararlıdır. Yeni kontrast ajanları ultrasonografinin HSK değerlendirmesindeki etkinliğini artırmaktadır; örneğin Levovist, HSK'nın alkol ablasyonu etkinliğini değerlendirmede faydalı bulunmuştur(9).

HSK'nın BT görüntülemesinde spiral tarayıcılar ve HSK'nın vasküleritesini dikkate alan protokoller önemli gelişmelerdir. HSK'lar arteriyel fazda (2-40 saniye) erken kontrast tutarken, karaciğer parankimi portal venöz fazda (50-90 saniye) görüntülenir(9). Gelişmiş BT'nin duyarlılığı %68, özgüllüğü %81'dir, ancak bazı tümör nodülleri hala tespit edilememektedir(10).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tarayıcı donanımı, yazılımı ve kontrast maddelerindeki gelişmeler sayesinde bazı kurumlarda HSK teşhisinde tercih edilen yöntem haline gelmiştir. HSK tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünür. Kanama odakları, bakır birikimi, glikojen veya yağlı değişim alanları görünümde değişkenliğe yol açabilir. Ancak 2 cm'den küçük tümörlerde MRG'nin duyarlılığı düşüktür(11).

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Evreleme Sistemi: Karaciğer fonksiyonu, tümör evresi, fiziksel durum ve kanser semptomlarını değerlendiren bu sistem (12), sağkalım analizinde en yüksek prediktif değere sahiptir(13). Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği (ASLD) ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği (EASL) tarafından kabul edilmiş olup, tümör evresini tedavi seçenekleriyle ilişkilendirmesi ve her tedavi için tahmini sağkalım sonuçları sunması en büyük avantajıdır. Küratif tedaviden yararlanabilecek hastaların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (14). BCLC sistemine göre: evre 0-A hastalarda (Child-Pugh A-B, 5 cm altı tek/3 cm altı 3 nodüle kadar) rezeksiyon, transplantasyon veya ablasyon; evre B hastalarda (makrovasküler invazyon/metastaz olmayan, multifokal) transarterial kemoembolizasyon (TAKE); evre C hastalarda (semptomatik, vasküler

invazyon/metastaz olan) sorafenib; evre D hastalarda ise destek tedavisi önerilir. Bazı hastalar klinik durumlarına göre standart protokol dışında tedavi alabilirler; örneğin tümör lokalizasyonu nedeniyle radyofrekans ablasyon (RFA) yapılamayan veya küratif tedavisi başarısız olan hastalarda TAKE uygulanabilir (15).

PNI, başlangıçta ameliyat öncesi beslenme durumunu ve cerrahi riski değerlendirmek için geliştirilmiş basit ve etkili bir parametredir. Son dönemde, çeşitli kanser türlerinin kısa ve uzun vadeli sonuçlarıyla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, kanser hastalarında optimum ameliyat zamanlamasını belirlemek ve hayatta kalma oranını iyileştirmek amacıyla, PNI'nın kanser üzerindeki öngörücü önemini belirlemek için bir meta-analiz çalışması gerçekleştirilmiş. PNI, kanser hastalarında prognoz ve klinikopatolojik özellikleri değerlendirmek için kullanışlı bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Yukarıda bahsedilen meta-analiz çalışması, toplam 14 çalışma ve 3414 katılımcıyı kapsayarak PNI'nın önemini incelemiştir. Sonuç olarak, PNI kanser hastalarının prognozunu ve klinikopatolojik özelliklerini değerlendirmede yararlı bir araç olarak dikkat çekmektedir. Özellikle ameliyat öncesi dönemde PNI'nın değerlendirilmesi, hastaların risk düzeylerinin belirlenmesi ve uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi açısından önem taşımaktadır(16).

Serum albümin (ALB) (g/L) + $5 \times$ toplam lenfosit sayısı (10^9 /L) olarak hesaplanan PNI, başlangıçta ameliyat olacak hastalarda beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılır. PNI'nın terapötik etkilerle ilişkili olduğu ve çeşitli katı tümörlerin hayatta kalmasını öngördüğü rapor edilmiştir. HSK da düşük PNI, bağımsız bir kötü prognostik faktördür ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (215). Bu nedenle çalışmamız, HSK'lı hastalarda PNI' nın prognostik önemini ve PNI ile tedavi etkinliği arasındaki ilişkiyi analiz etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATOSELÜLER KARSİNOM EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİSİ

Karaciğer kanseri, dünya genelinde en sık görülen beşinci kanser türü olmakla birlikte, kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Erkekler arasında ise karaciğer kanseri, en sık görülen dördüncü kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir. Erkeklerde karaciğer kanseri gelişme riski kadınlara kıyasla daha yüksektir. HSK açısından değerlendirildiğinde, erkek/kadın insidans oranı küresel olarak 2,8:1'dir(17). Küresel kanser istatistiklerine göre HSK, yıllık yaklaşık 906.000 yeni vaka ve 830.000 ölüm ile kanser kaynaklı mortalitede üçüncü sırada bulunmaktadır (18).

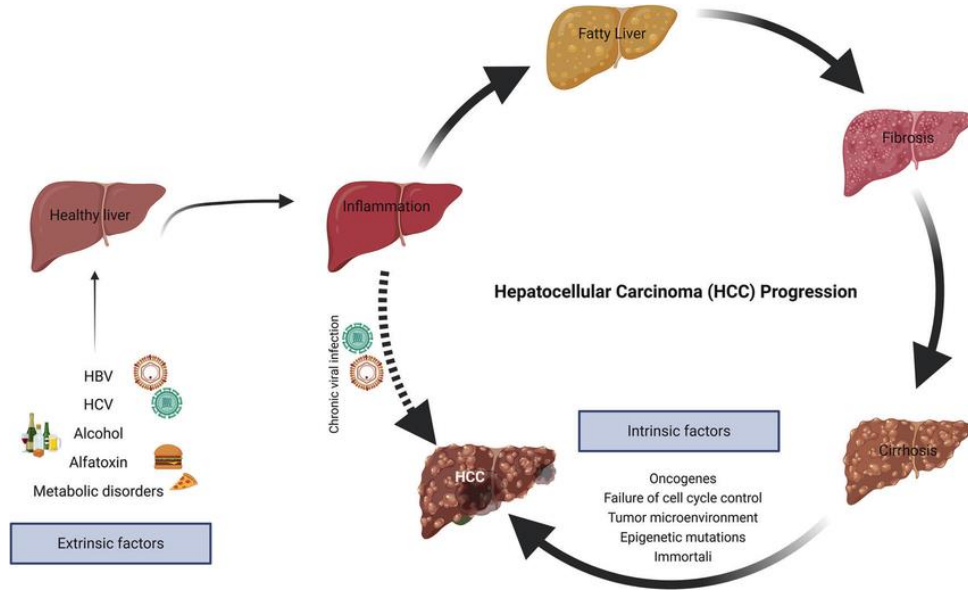
Kadınlarda görülen kanserler arasında HSK sıklık açısından dokuzuncu sırada yer almasına rağmen, kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sırada bulunması, bu hastalığın yüksek mortalite oranını açıkça ortaya koymaktadır (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde HSK'nin yıllık insidansı 2010 yılı itibarıyla yaklaşık 100.000 kişide 6 olarak kaydedilmiştir (20). HSK'nin görülme sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artış göstermekte ve 70 yaşında en yüksek değerine ulaşmaktadır (21). HSK, Çin'de ve Afrika'daki siyahi topluluklarda daha erken yaşlarda ortaya çıkarken hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biri olan Japonya'da yetmiş-yetmiş dokuz yaş aralığında zirve yapmaktadır (22). HSK'nin coğrafi dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir. Hastalık en sık Doğu Asya ve Sahra Altı Afrika bölgelerinde görülmekte olup dünya genelindeki olguların %85'i bu iki bölgeden kaynaklanmaktadır (21). HSK, coğrafi bölgelere göre değişken bir insidans profili sergileyen önemli bir kanser türüdür. Doğu Asya ve Afrika'da yüksek görülme sıklığı gözlenirken, Avrupa'da-Güney Avrupa dışında daha düşük oranlarda rastlanmaktadır. Bu bölgesel farklılıklar, hepatit virüslerinin yaygınlığı, çevresel risk faktörleri ve genetik yatkınlıklar gibi kompleks etkileşimli dinamiklerden kaynaklanmaktadır (23).

HSK, epidemiyolojik veriler ışığında erkek bireylerde kadınlara oranla 2 ila 2,5 kat daha yüksek oranda görülmektedir (24). HSK erkeklerde daha fazla görülmesi, alkol, sigara ve mesleki maruziyetler gibi risk faktörlerindeki cinsiyet temelli farklılıklardan kaynaklanmaktadır (25). Erkeklerde daha yüksek HSK insidansı görülmesi, çoklu biyolojik ve davranışsal risk faktörlerinin etkileşimiyle açıklanabilmektedir. HBV ve HCV enfeksiyonlarının erkeklerde daha sık görülmesi, alkol ve sigara tüketimindeki cinsiyet temelli farklılıklar, artmış demir depoları ve yüksek androjen seviyeleri erkeklerde HSK görülme oranını arttırmaktadır. Tayvan'da gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımdaki yüksek testosteron düzeyleri ile HBV enfeksiyonlu erkek HSK hastaları arasında anlamlı bir

pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Beden kitle indeksindeki artış ve hormonal değişimler de bu süreçte rol oynayan önemli faktörlerdir (26).

Primer karaciğer kanserleri temel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır: HSK ve intrahepatik kolanjiyokarsinom (İKK). Bunların dışında daha nadir görülen anjiyosarkom, hemanjiyosarkom ve hepatoblastom gibi tümörler de bulunmaktadır. İKK, safra kanallarından kaynaklanırken, HSK karaciğerin temel parankimal hücreleri olan hepatositlerden gelişmektedir. HSK, dünya genelinde primer karaciğer kanseri vakalarının %80'inden fazlasını oluşturmaktadır (25). Sekonder karaciğer maligniteler, primer tümörün karaciğere metastaz yapması sonucu gelişmektedir. Meme, özofagus, mide, pankreas, akciğer ve renal karsinomlar karaciğere metastaz yapabilmekle birlikte, en sık kolorektal karsinomlardan kaynaklanmaktadır. Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %70'inde karaciğer metastazı görülmektedir (27). HSK başlıca etiyolojik faktörleri arasında HBV ve HCV viral enfeksiyonları, kronik alkol tüketimi ve Metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) yer almaktadır (21). Otozomal resesif geçiş gösteren metabolik bozukluklar arasında yer alan Herediter Hemokromatozis ve alfa-1-antitripsin eksikliği, düşük prevalansa sahip olmakla birlikte HSK gelişiminde etiyolojik faktör olarak rol oynamaktadır (24).

Altta yatan etiyolojiye bağlı olarak değişmekle birlikte, hastalık progresyonu genellikle karaciğer hasarı, kronik inflamasyon, fibrozis, siroz ve HSK sekansını izler. Hasarlı veya nekrotik hücrelerden salınan Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP) ve Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP), immün hücrelerdeki Toll-Like Receptors (TLR), C-tipi lektin reseptörleri, NOD-benzeri reseptörleri ve RIG-I benzeri reseptörler gibi Pattern Recognition Receptors (PRR) aktive ederek doğal immün yanıtı tetikler. Akut inflamatuvar yanıt, uyaran ortadan kalktığında çözülürken, kronikleşen inflamasyon fibrozis ve sirozla sonuçlanabilir (28). HSK vakalarının büyük çoğunluğunda (%80-90) siroz zemini predispozan faktör olarak rol oynamaktadır (29).



Şekil 1 Hepatosellüler Karsinoma etiyolojilerinin ve HSK gelişimine yol açan potansiyel mekanizmaların genel değerlendirmesi (30)

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

HSK vakalarının yaklaşık %90'ında etiyolojik faktörler net olarak tanımlanmıştır (31). Bu vakalarda en yaygın etiyolojik nedenler arasında kronik viral hepatitler (HBV ve HCV), alkol kullanımı ve aflatoxin maruziyeti öne çıkmaktadır. HBV, Afrika ve Doğu Asya bölgelerinde HSK'nin en sık görülen nedeni iken, Batı ülkelerinde HSK vakalarının yalnızca %20'sinden sorumludur. Öte yandan, kronik HCV enfeksiyonu, Batı toplumlarında HSK gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (31). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri, dünya genelinde yaklaşık 257 milyon kişinin kronik HBV enfeksiyonu ile yaşadığını ve bu oranın küresel nüfusun %3,3'ünü oluşturduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, kronik HCV enfeksiyonu ise 71 milyon kişiyi etkilemektedir. 2018 yılında küresel çapta yeni HSK vakalarının %54,5'i HBV enfeksiyonuna, %21,2'si ise HCV enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmıştır (19). Türkiye'de gerçekleştirilen bir araştırmada, HSK'nın etiyolojik nedenleri incelenmiş ve en sık görülen nedenin HBV enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. İkinci sırada HCV enfeksiyonu yer alırken, üçüncü sırada ise kronik alkol kullanımı etken olarak tespit edilmiştir (32).

HSK diğer risk faktörleri arasında delta hepatit enfeksiyonu, ileri yaş, erkek cinsiyet, otoimmün hepatit ve diyabetes mellitus yer almaktadır. Ayrıca, kalıtsal metabolik bozukluklar (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, tirozinemi, tip 1 glikojen depo hastalığı), primer biliyer siroz ve ailede hepatosellüler karsinom öyküsü de önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (25). Siroz, HSK gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Siroz, kronik viral hepatitler, kronik alkol kullanımı,

kalıtsal metabolik hastalıklar veya MASLD gibi nedenlere bağılı olarak ortaya çıkabilmektedir. Altta yatan etiyolojik neden ne olursa olsun, siroz ilerleyen dönemde tümör oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. Bununla birlikte, kronik viral hepatitlere bağılı gelişen siroz vakalarında tümör oluşma riski en yüksek düzeydedir (24). Siroz hastalarının yaşamları boyunca yaklaşık üçte birinde HSK geliştiğı bildirilmektedir (33). Uzun dönemli takip çalışmalarına göre, sirotik hastalarda HSK gelişiminin yıllık insidansı yaklaşık %1 ile %8 arasında tespit edilmiştir (34).

2.2.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus soyunda sınıflandırılan, dış yüzeyi lipid zarfla çevrili, genomu kısmi çift iplikli yapıda ve 3.2 kilobaz uzunluğunda Deoksiribonükleik Asit (DNA) içeren bir viral etkindir (35). Hepatit B enfeksiyonu, karaciğerde kronik enflamasyona neden olarak fibrozis ve siroz gelişimini tetikler, bu da nihayetinde HSK'ya yol açar. DSÖ verilerine göre, 2019 yılı itibarıyla dünya genelinde 296 milyon kişi kronik HBV taşıyıcısı olarak yaşamakta ve yıllık 1,5 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Aynı yıl içerisinde virüse bağılı yaklaşık 820.000 ölüm kaydedilmiş olup, bu kayıpların büyük çoğunluğu enfeksiyonun yol açtığı karaciğer sirozu ve HSK nedeniyledir. Hastalığın yaygınlığı bölgesel farklılıklar göstermekte olup en yüksek oranlar sırasıyla Batı Pasifik, Afrika ve Doğu Akdeniz-Güney Asya bölgelerinde gözlenmektedir (36).

Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde yaşam standartlarının yükselmesi, global düzeyde yürütülen aşılama programları ve etkili antiviral tedaviler sayesinde HBV görülme sıklığında azalma gözlenmektedir. Virüsün bulaş yolları dört ana başlıkta incelenebilir: Enfekte kan veya vücut sıvılarıyla deri bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan parenteral bulaş; HBV taşıyıcısı anneden bebeğe geçiş şeklinde gerçekleşen vertikal bulaş; virüs içeren cinsel salgılarla temas sonucu oluşan cinsel bulaş ve enfekte kişilerle uzun süreli yakın teması içeren horizontal bulaş. Bağışıklık sisteminin yanıtına bağılı olarak siroz ve HSK gelişim riski değişkenlik göstermektedir. Tedavi uygulanmayan kronik HBV hastalarında 5 yıllık kümülatif siroz gelişme oranı %8-20 arasında değişmektedir (35). Karaciğer sirozu gelişen bireylerde HSK ortaya çıkma olasılığı yıllık %2 ile %5 arasında değişkenlik göstermektedir (37).

Virüsle karşılaşma yaşı küçüldükçe hastalığın kronikleşme ve buna bağılı HSK gelişme olasılığı artmaktadır. Bu risk yenidoğan döneminde %90'a ulaşırken, erişkin yaş grubunda %5'in altına düşmektedir (38). Bu durum, çocukluk döneminde bağışıklık sisteminin henüz tam gelişmemiş olmasına bağlanmaktadır. HBV enfeksiyonu, karaciğer kanseri gelişim riskini belirgin şekilde yükseltmekte olup enfekte bireylerde HSK görülme olasılığı, enfekte

olmayanlara kıyasla 200 kata kadar artış göstermektedir. HBV pozitif hastalarda karaciğer kanseri genellikle kronik iltihabi sürecin neden olduğu siroz zemininde gelişmekle birlikte, hastaların %10-30'unda siroz olmaksızın da HSK ortaya çıkabilmektedir. Bu durumun nedeni, virüsün doğrudan tümör oluşturma yeteneğiyle ilişkilendirilmektedir (39). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan HSK vakalarının neredeyse tamamında, viral DNA'nın konakçı genomuna entegre olduğu tespit edilmiştir. Virüsün kodladığı HBx proteini, üç temel mekanizma üzerinden onkojenik etki göstermektedir: Birincisi, p53 tümör baskılayıcı genin doğrudan inaktivasyonu; ikincisi, hücresel DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girerek koaktivatör benzeri gen aktivasyonunun gerçekleştirilmesi; üçüncüsü ise hücre içi sinyal iletim kaskadlarının stimülasyonudur (40). HSK gelişimi, kronik HBV enfeksiyonlu bireylerde çok sayıda değişkene bağlıdır. Bu değişkenler arasında en kritik olanı, kandaki HBV-DNA seviyesini gösteren viral yük miktarıdır. Kesin bir eşik değer tanımlanmamış olmasına rağmen, mililitrede 105 viral kopya sayısını aşan olgularda karaciğer kanseri oluşma olasılığı, bu değer altındaki hastalara göre 2,5 ile 3 kat arasında artış sergilemektedir (41).

Viral genotip, HBV enfeksiyonunun seyrini etkileyen temel faktörlerden biridir. Bilimsel literatürde, A'dan J'ye kadar sıralanan toplam 10 farklı HBV genotipi tanımlanmış durumdadır (42). Bu genotiplerin her biri, etnik köken ve coğrafi dağılıma göre alt gruplara ayrılmaktadır. Çok merkezli araştırmalar, C genotipinin HSK gelişimi açısından daha yüksek risk taşıdığını ortaya koymuştur. B genotipi ise siroz gelişmeksizin ve daha genç yaşlarda ortaya çıkan karaciğer kanseri olgularıyla yakın ilişki göstermektedir (42). Asya'da Genotip B ve C yaygın bir şekilde görülürken, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Hindistan ve Afrika'da Genotip A daha sık rastlanan bir türdür (43). Kronik HBV enfeksiyonunda HSK gelişimini etkileyen çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar arasında HCV veya hepatit D virüsü (HDV) ile koenfeksiyon, HBeAg pozitifliği ve HBeAg negatif hastalarda yüksek HBsAg seviyeleri (>1000 IU/ml) yer almaktadır. Ayrıca, HBsAg pozitif erkek hastalarda HSK riski daha yüksektir. Bu faktörler, kronik HBV zemininde HSK gelişim olasılığını artırmaktadır (44–46).

2.2.2. Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu:

Hepatit C Virüsü, tek iplikli bir Ribonükleik Asit (RNA) virüsüdür ve 9.6 kb uzunluğunda bir genomu sahiptir. Genom, her iki ucunda kodlanmayan bölgeler bulunan ve tek bir açık okuma çerçevesi (ORF) içerir. Bu ORF, hücre ve virüsün proteazları tarafından kesilerek bir poliprotein oluşturur. Bu poliprotein, daha sonra yapısal (çekirdek, E1, E2) ve yapısal olmayan (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, P7) proteinlere ayrıştırılır (47). Yapısal proteinler C,

E1 ve E2 sırasıyla nükleokapsid ve zarflı glikoproteinleri oluşturur. Yapısal olmayan proteinler arasında: NS2 bir proteaz olarak görev yaparken, NS3 hem proteaz hem de helikaz aktivitesine sahip multifonksiyonel bir enzimdir. NS4A, NS3'ün kofaktörü olarak işlev görür. NS4B, replikasyon için gerekli olan membran yapılarının oluşumunu sağlar. NS5A, viral replikasyon ve virüs montajında kritik rol oynarken, NS5B ise virüsün RNA bağımlı RNA polimerazıdır. Ayrıca, P7 proteini virüs partiküllerinin konakçı hücreden salınımını kolaylaştırır (48). HCV enfeksiyonunun 5-9. haftalarında T hücre aracılı bağışıklık yanıtı da gözlemlenmektedir. CD4+ ve CD8+ T hücreleri, HCV'ye ait antijenleri hedef alarak virüsü ortadan kaldıracaktır. Bu süreç başarısız olduğunda, akut HCV enfeksiyonu kronik enfeksiyona ilerleyebilir. Kronik HCV enfeksiyonu, fibrozis ve siroz yoluyla HSK'ye dönüşebilir (49).

Hepatit C Virüsünün neden olduğu uzun süreli enfeksiyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen HSK vakalarının yaklaşık %33'ünün etiyolojisinde rol oynamaktadır (50). Güncel tahminlere göre, küresel ölçekte yaklaşık 50 milyon bireyin kronik HCV enfeksiyonu taşıdığı ve her yıl ortalama 1 milyon yeni vakanın ortaya çıktığı öngörülmektedir. DSÖ 2022 yılı verilerine dayanarak, hepatit C enfeksiyonuna bağlı olarak tahmini 242.000 kişinin yaşamını yitirdiği bildirilmiştir. Bu ölümlerin büyük bir kısmının, hastalığın ileri evrelerinde gelişen siroz ve hepatosellüler karsinom komplikasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (51). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 2 milyon bireyin kronik HCV enfeksiyonu ile yaşadığı tahmin edilmektedir (52). Benzer şekilde, Avrupa kıtasında da HCV enfeksiyon yükü oldukça yüksektir. 2022 yılı verilerine göre, Avrupa'da tahmini 2,4 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu taşıdığı bildirilmiştir (53).

HCV, esas olarak kan yoluyla bulaşan bir virüstür. Buna ek olarak, perinatal ve cinsel yolla bulaşma da mümkündür. Avrupa ve Amerika'da çoğu HCV vakası, intravenöz ilaç kullanımı ya da kan transfüzyonu yoluyla edinilmiştir. HCV enfeksiyonu, HSK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ve bu kanser türü genellikle ileri evre fibrozis ve sirozlu hastalarda görülmektedir (54). Siroz tanısı konulduktan sonra, hastalarda HSK gelişme riskinin, yıllık bazda %1 ila %4 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (55). HCV, karaciğer hücrelerinin sitoplazmasında çoğalır ve ne onkoprotein kodlar ne de genomunu ev sahibi hücrenin DNA'sına entegre eder, bu yönüyle kanserojen diğer virüslerden farklıdır. HCV'nin kanser oluşturma sürecinin, virüs ile konak hücre arasındaki etkileşimlerin dolaylı sonuçları aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu süreçler şunlardır:

1. Hepatit hücrelerinde proliferasyonun ve yağlanmanın artması,

2. Enflamasyon ve oksidatif stresin genetik mutasyonlara ve genomik instabiliteye yol açması,
3. Mitokondriyal zarar ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin tetiklenmesi,
4. İmmün yanıtın, virüs kaynaklı değişiklikler üzerindeki etkileri (56).

2.2.3. Hepatit D Virüsü

HDV, kendine özgü yapısı ve özellikleri bakımından viroidlere benzerlik gösteren küçük bir viral etkindir. Virüsün yapısı; dairesel formda tek zincirli RNA'dan oluşan genomu, küçük (sHDAg/p24) ve büyük (lHDAg/p27) olmak üzere iki hepatit D antijeni ile bunları çevreleyen HbsAg'den meydana gelmektedir (57). HDV'nin sürekli çoğalması ve karaciğer dokusundaki kronik süreç, zaman içerisinde siroz gelişimine ve HSK oluşumuna neden olmaktadır (58). HBV ve HDV'nin eş zamanlı aktif çoğalması, hastalığın daha agresif seyretmesine neden olarak erken dönemde siroz ve HSK gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (59). Yapılan araştırmalar, HDV enfeksiyonunun HBV'ye bağlı sirozu olan hastalarda HSK gelişme riskini üç kat, ölüm riskini ise iki kat artırdığını göstermektedir (60).

2.2.4. Cinsiyet

HSK görülme sıklığı, erkeklerde kadınlara oranla 3:1 düzeyinde daha yüksek olarak tespit edilmiştir (61). Bu cinsiyet farklılığının kesin nedeni henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte, hepatit taşıyıcılık durumundaki farklılıklar, çevresel toksik maddelere maruziyet düzeyleri ve östrojenin interleukin 6'yı baskılayarak sağladığı koruyucu etkiler gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (62). Literatürde yer alan bir araştırmada, 50 yaş ve altındaki kadın hastalarda HBsAg seroklirensini takiben HSK gelişme riskinin ortadan kalktığı; buna karşın 50 yaş üzerindeki kadınlarda ve yaştan bağımsız olarak tüm erkek hastalarda HSK gelişme riskinin devam ettiği ortaya konulmuştur (63).

2.2.5. Çevresel Faktörler

2.2.5.1. Aflatoksin

HSK gelişiminde, gıdalardaki aflatoksin maruziyeti önemli bir risk etmeni olarak kabul edilmektedir (64). Aflatoksinler, özellikle dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak bulunan *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* mantarları tarafından üretilen toksinlerdir. Bu toksinler başlıca mısır, yağlı tohumlar, baharatlar, yer fıstığı ve kuruyemişler gibi çeşitli gıda maddelerinde saptanmaktadır. Ayrıca, aflatoksinle kontamine yemlerle beslenen süt hayvanlarının sütünde, aflatoksinin metaboliti olan aflatoksin M1'e rastlanmaktadır (65).

Aflatoksinlerin B1, B2, G1 ve G2 olmak üzere dört ana tipi bulunmaktadır. Bunlardan B1 ve G1 ana bileşikler olup, B2 ve G2 ise bu bileşiklerin dihidro türevleri olarak tanımlanmaktadır (66). Aflatoksin B1 doğal yolla oluşan ve bazı türlerde bilinen en güçlü karaciğer karsinojeni olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, doğal olarak oluşan aflatoksin karışımlarını Grup 1 insan karsinojeni olarak sınıflandırmıştır. Bu toksinlerin kemirgenlerde, insan dışı primatlarda ve balıklarda dahil olmak üzere birçok canlı türünde karsinogenik etki gösterdiği kanıtlanmıştır (67). Karaciğerdeki P450 enzim sistemi, aflatoksini reaktif formu olan aflatoksin-8,9-epoksite dönüştürmektedir. Bu aktif metabolit, proteinlere bağlanarak akut toksisiteye (aflatoksikoz) yol açabilmekte veya DNA hasarı oluşturarak zaman içerisinde HSK gelişme riskini artırabilmektedir (68).

Bilimsel literatürde, HSK gelişiminin kronik aflatoksin maruziyeti ile ilişkisi yaygın olarak belgelenmiştir. Özellikle HBV enfeksiyonu olan hastalarda HSK gelişim sıklığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalar, kronik HBV enfeksiyonu ile aflatoksin maruziyetinin bir arada bulunduğu durumlarda HSK gelişme riskinin, sadece aflatoksine maruz kalan bireylere kıyasla 30 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (68). Benzer şekilde, aflatoksinin HCV ile birlikte HSK gelişiminde sinerjistik etki gösterdiği saptanmış; ancak bu etkileşimin HBV'deki kadar güçlü olmadığı belirlenmiştir (69).

2.2.5.2. Yaşam Tarzı Faktörleri

Alkol tüketimi, HSK dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerine neden olabilmesi sebebiyle, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde, alkol tüketiminin yüksek olması nedeniyle HSK gelişiminin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bilimsel veriler, HSK olgularının %15-30'unun alkol kullanımına bağlı olabileceğini göstermektedir (70,71). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, yıllık olarak 280 milyon kişi "alkol kullanım bozukluğu" tanı kriterlerini karşılamaktadır. Bu prevalans, Hepatit B ile benzer düzeyde olup Hepatit C'nin yaklaşık 4 katıdır. Araştırmalar, ağır alkol tüketimi olan bireylerin %10-20'sinde siroz geliştiğini ve alkole bağlı siroz hastalarında yıllık HSK görülme sıklığının %1,9-2,6 olduğunu ortaya koymaktadır (70).

Uzun süreli alkol kullanımı, karaciğerde yağlanma, steatohepatit ve siroz gelişimine yol açarak organ yapısını değiştirmekte ve fonksiyonel kapasitesini düşürmektedir. Alkole bağlı karaciğer kanseri gelişiminde rol oynayan patofizyolojik mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

1. Asetaldehit oluşumu ve bunun DNA ile çeşitli proteinler üzerindeki doğrudan hasarlayıcı etkileri
2. Sitokrom P450 ailesi 2 alt ailesi E üyesi 1 (CYP2E1) ve/veya demir aracılığıyla reaktif oksijen radikallerinin üretiminin artması, antioksidan savunma sistemlerinin ve DNA onarım mekanizmalarının bozulması
3. İmmün sistem fonksiyonlarındaki değişiklikler ve kronik inflamasyonun tetiklenmesi
4. Metil grubu transferinin bozulması ve gen ekspresyonundaki değişiklikler (70).

Yapılan bilimsel araştırmalar, tütün kullanımının akciğer, özofagus ve mide kanseri gibi birçok maligniteye neden olmasının yanı sıra, HSK gelişimi için de önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (72, 73).

Beslenme ile ilişkili risk faktörleri değerlendirildiğinde, güncel araştırmalar tatlandırıcı içeren içeceklerin yüksek miktarda tüketiminin karaciğer kanseri gelişim riskini artırdığını ortaya koymaktadır (74–76). Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, şekerle tatlandırılmış içecekleri günlük bir veya daha fazla tüketen grubun, aylık üç veya daha az tüketen gruba kıyasla karaciğer kanseri görülme sıklığı ve kronik karaciğer hastalığından ölüm riski açısından anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduğu gösterilmiştir (74).

2.2.6. Metabolik Faktörler

Epidemiyolojik veriler, metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) görülme sıklığının dünya genelinde kritik seviyelere ulaştığını ve kronik karaciğer hastalıkları arasında en yaygın form haline geldiğini göstermektedir (77). Hastalığın görülme sıklığındaki bu artış eğilimi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını HSK gelişiminde öncelikli nedenler arasına taşımıştır. MASLD ve HSK arasındaki patofizyolojik süreç henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Karaciğer kanseri gelişiminde sirozun en önemli risk faktörü olduğu kabul edilmekle birlikte, bilimsel araştırmalar MASLD'nın erken evrelerinde dahi HSK gelişiminin mümkün olabileceğini ortaya koymuştur (78,79). Gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında, siroz gelişmemiş MASLD hastalarında HSK görülme sıklığının, diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarına kıyasla 2,61 kat daha yüksek oranda seyrettiği belirlenmiştir (80).

Diabetes Mellitus, kan glukoz düzeyi ve insülin salgılanmasındaki bozukluklar ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Global ölçekte prevalansının %9 olduğu ve 2030 yılına kadar 300-400 milyon kişiyi etkileyeceği öngörülmektedir (81). Diyabet ve HSK arasındaki

ilişki ilk kez 1986 yılında Lawson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (82). Sonrasında, dünyanın çeşitli bölgelerinde yürütülen çok sayıda gözlemsel çalışma ve meta-analiz, diyabet ve insülin direncinin HSK gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu doğrulamıştır (83–85).

HSK ve diyabet arasındaki patofizyolojik ilişki tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, karsinogenezin şu mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir: endojen hiperinsülinemi (insülin direnci kaynaklı), ekzojen hiperinsülinemi (insülin tedavisi veya insülin salgılatıcı ilaçlara bağlı), hiperglisemi ve/veya kronik inflamasyon. Kansere giden süreçte insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1)'in proliferatif etkisi, hipergliseminin onkojenik potansiyeli ve kronik inflamasyonun rolü olduğu öne sürülmektedir (86). Hiperinsülinemi ayrıca matriks proteinlerinin ve fibrozisi tetikleyen diğer mediyatörlerin salınımını artırarak, HSK gelişiminde önemli rol oynayan hepatik fibroze zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle insülin direnci, HSK gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (86). Obezite, diyabet ve HSK arasında önemli bir bağlantı unsurudur. Tip 2 diyabette özellikle santral obezite görülmektedir. Yağ dokusundan salgılanan proinflamatuvar sitokinler, kanser gelişim sürecini başlatabilmektedir. Bunun yanı sıra, obezite karaciğer fibrozisi ve siroz ile ilişkili olduğundan, hepatosellüler karsinomun temel risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (86).

2.2.7. Genetik Hastalıklar

2.2.7.1. *Hereditör Hemokromatozis*

Hereditör hemokromatozis, HFE genindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır (87). Hastaların %80-90'ında HFE geninin C282Y allelinde homozigot mutasyon tespit edilmektedir (88). Özellikle erkek hastalarda ve homozigot mutasyon taşıyıcılarında, ilerleyen yaşla birlikte demir birikimi gözlenmektedir. Bu birikim, başta siroz ve HSK olmak üzere yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (75,89). Asemptomatik hastalarda, serum ferritin düzeylerinin önerilen sınırlar içinde tutulması durumunda bu komplikasyonların önüne geçilebilmektedir (90). Homozigot C282Y mutasyonu taşıyan ve serum ferritin seviyesi 1000 µg/l'nin altında seyreden hastalarda siroz gelişimi oldukça nadiren görülmektedir (91).

2.2.7.2. *Wilson Hastalığı*

Wilson hastalığı, nadir görülen ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir metabolik bozukluktur. Hastalık, bakır metabolizmasının temel düzenleyicisi olan ATP7B proteinini kodlayan, bakır-taşıyıcı P-tipi ATPaz genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (92). Bu genetik değişiklik sonucunda öncelikle karaciğerde aşırı bakır birikimi meydana gelmekte, ardından sistemik

dolaşıma katılan bakır, beyin, böbrek ve diğer organlarda birikmektedir. Hastalığın klinik görünümü oldukça değişken olmakla birlikte, ayırt edici özellikleri arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, sirotik değişiklikler, korneada Kayser-Fleischer halkası oluşumu, nöropsikiyatrik manifestasyonlar ve hemolitik bulgular bulunmaktadır (93). Bu hastalık, her yaş grubunda ortaya çıkabilmekle beraber, en sık 5-35 yaş aralığında tanı almaktadır (94). Hastalık sürecinde karaciğerde çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, karaciğerin başlıca iki primer malign tümörü olan HSK ve İKK, diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla karşılaştırıldığında, Wilson hastalarında daha az sıklıkta gelişmektedir (95). İnflamasyonun erken dönemlerinde karaciğerdeki bakır birikimi artış göstermesine rağmen, bu birikimin karaciğer karsinogenezindeki doğrudan etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (92).

2.2.7.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Çeşitli genetik mutasyonlar hastalığa yol açabilmekle birlikte, SERPINA1 gen mutasyonundan kaynaklanan PiZZ fenotipi en ciddi klinik tabloya neden olmaktadır. Bu genotipe sahip bireylerde akciğer ve karaciğer tutulumu ön planda görülmektedir (96). Karaciğerde meydana gelen patolojik süreçlerin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, defektif alfa-1 antitripsin proteininin sürekli üretimi ve birikiminin temel etken olduğu öne sürülmektedir (97). PiZZ genotipinde tek bir gen mutasyonu sorumlu tutulmasına rağmen, hastalığın klinik prezentasyonu önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Pediatrik hastalarda, neonatal kolestaz şeklinde ortaya çıkan tablo, spontan iyileşme gösterebileceği gibi, sirotik değişikliklere de progrese olabilmektedir (98). Alfa-1 antitripsin eksikliğinde karaciğer hastalığı gelişme sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber, PiZZ fenotipli bireylerin %20'sinin karaciğer kaynaklı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği saptanmıştır (99).

2.2.8. Siroz

HSK oluşumunda, en kritik predispozan faktör karaciğer sirozudur. Sirotik hastalarda HSK gelişim insidansı yıllık olarak %1 ile %6 arasında değişkenlik göstermektedir (100). Yapılan global araştırmalar, HSK tanısı alan olguların %80-90'ında altta yatan patolojinin siroz olduğunu ortaya koymuştur (101).

Karaciğerde siroz varlığı, HSK gelişimi için zorunlu bir öncül değildir. Literatürde, HBV kaynaklı HSK vakalarının %40'ında sirotik değişikliklerin bulunmadığı bildirilmektedir. Güncel çalışmalar, HCV enfeksiyonunda da siroz olmaksızın HSK gelişebileceğini ortaya koymuştur. Viral hepatitlere bağlı gelişen sirozlu hastalarda HSK insidansı, viral olmayan sebeplere bağlı sirozlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (102).

2.3. KORUYUCU FAKTÖRLER

Hepatit B aşısı, aktif enfeksiyonun önlenmesinde ve HSK'ya karşı koruyuculukta etkili bir yöntemdir. HBC ve HCV enfeksiyonlarında uygulanan antiviral tedaviler, karsinom gelişme olasılığını düşürmekle birlikte, bu riski tamamen ortadan kaldıramamaktadır (103).

Bilimsel araştırmalar, statin grubu ilaçların HSK riskini azalttığını göstermiştir. On farklı araştırmayı kapsayan ve toplam 1,6 milyon hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, statin kullanan bireylerde karsinom gelişme riskinin, kullanmayanlara kıyasla %37 oranında azaldığı saptanmıştır (OR 0,63; %95 GA 0,52-0,76) (104). Siroz hastalarında düşük plazma kolesterol seviyeleri hastalığın ileri evrede olduğunu gösterirken, trombositopeni ve düşük plazma albümin düzeyleri artmış kanser riski ile bağlantılıdır. Bu nedenle, yüksek kanser riski taşıyan hastalarda statin tedavisine başlama olasılığı daha düşük olmaktadır (105,106). HSK açısından düşük risk grubundaki hastaların statin kullanma olasılığının daha yüksek olması, statinlerin yararlı etkilerinin seçim yanlılığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, statinler sirozun ilerleyişini yavaşlatarak dolaylı yoldan HSK gelişimini azaltabilmektedir (107). Yapılan araştırmalar, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçların uzun süreli ve düzenli kullanımının, HSK riskini ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranlarını azalttığını göstermiştir (108–113).

Çeşitli araştırmalar, metformin kullanımının HSK riskini azalttığını ortaya koymuştur (114–117). Diyabetes mellitus tanılı hastalarda yapılan sekiz farklı gözlemsel çalışmanın sonuçlarına göre, metformin tedavisi alan hastalarda HSK gelişme riski belirgin şekilde düşük bulunmuştur (OR 0.50, %95 GA 0.34-0.73) (118). Bilimsel araştırmalar, beslenme alışkanlıklarında ve yaşam tarzında yapılan olumlu değişikliklerin HSK riskini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, yapılan birden fazla çalışmada, düzenli kahve tüketiminin başta HSK olmak üzere karaciğer kanserlerine karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (119,120). On iki çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, düzenli kahve tüketiminin, içerdiği antioksidanların koruyucu etkisi sayesinde, ara sıra tüketen veya hiç tüketmeyen gruplara kıyasla riski önemli ölçüde azalttığı belirlenmişti (RR 0.66, %95 GA 0.55-0.78) (120). Araştırmalar, beyaz et, balık ve sebze tüketiminin yanı sıra, diyetle omega-3 yağ asitleri ve E vitamini eklenmesinin kanser riskini azalttığını göstermiştir (121–127). Çok merkezli ve 15 yıl süren bir kohort çalışmasında, fiziksel olarak aktif yaşam süren bireylerde, hareketsiz yaşam tarzı olanlara göre risk belirgin şekilde düşük bulunmuştur (HR 0.55, %95 GA 0.38 ila 0.80) (128). MASLD ve obezite tanılı hastalarda, bariatrik cerrahi sonrası sağlanan kilo kaybının,

karaciğer hastalıklarının şiddetinde azalma ve HSK riskinde düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (128).

2.4. HEPATOSELÜLER KARSİNOM HASTALARINDA KLİNİK

HSK hastalarında klinik tablo, belirti vermeyen durumlardan, özofagus varis kanaması gibi yaşamı tehdit eden tablolara kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Düzenli takip altındaki hastalarda, hastalığın erken dönemlerinde kansere özgü belirtiler genellikle gözlenmez. Sirozlu hastalar çoğunlukla hastalığın dekompanse evresinde, asit veya varis kanaması gibi komplikasyonlarla başvurmaktadır. Öte yandan, daha önce karaciğer hastalığı tanısı olmayan bireyler, sarılık ve karın ağrısı şikayetleriyle başvurduklarında, görüntüleme yöntemleri veya biyopsi sonucunda tanı alabilmektedir (129).

İleri evre hastalarda genellikle son 6 aylık süreçte belirgin kilo kaybı, erken doyumluk hissi ve karaciğerde palpabl kitle gibi bulgular görülmektedir. Bu hastalarda kötü prognoz göstergesi olan paraneoplastik sendromlar da tabloya eşlik edebilir. Bu sendromlar arasında hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, diyare ve çeşitli cilt bulguları yer almaktadır. İleri evre HSK'da görülen hipoglisemi, tümörün yüksek metabolik aktivitesine bağlı gelişmekte ve düşüş derecesine göre semptomatik olabilmektedir (117,130). Hastalıkta gözlenen eritrositozun nedeni, tümör dokusunun eritropoetin üretmesidir (131). Hiperkalsemi ise hem osteolitik metastazlar nedeniyle hem de metastazdan bağımsız olarak Parathormon ilişkili peptid salınımı sonucu ortaya çıkabilmektedir (132). HSK hastalarında nadir görülmekle birlikte, vazoaaktif intestinal polipeptid, gastrin ve prostaglandin benzeri peptitlerin etkisiyle diyare gelişebilmektedir (133). Hastalığa eşlik eden dermatomiyozit, pemfigus foliaceus, Leser-Trelat bulgusu ve pitriyazis rotunda gibi cilt bulguları da görülebilmektedir (134). Bunların yanı sıra, tümör rüptürüne bağlı intraabdominal kanama, safra yollarının invazyonu veya basısına bağlı tıkanma sarılığı, ateş ve abse formasyonu da klinik tabloya eklenebilmektedir (134).

2.5. SERUM BELİRTEÇLERİ

HSK tanısında en yaygın kullanılan biyobelirteç serum alfafetoprotein (AFP) düzeyidir. AFP, fetal dönemde karaciğer ve yolk kesesi tarafından üretilen bir glikoproteindir. Serum AFP değerinin 20 ng/mL'nin üzerinde olması, HSK açısından şüpheli kabul edilip, ileri inceleme gerektirmektedir (135). Ancak viral hepatit ve dekompanse karaciğer hastalıklarında da AFP yüksekliği görülebilmektedir (24) (123). İleri evre tümörlerde AFP düzeyleri genellikle daha yüksek seyretmektedir. Serum AFP değerinin 400 ng/mL'nin üzerinde olması, %95'in üzerinde özgüllükle HSK tanısını desteklemektedir (136–138). AFP yüksekliği ayrıca, gonadal kökenli tümörlerde (germ hücreli olan ve olmayan) (139), başta mide kanseri olmak üzere çeşitli

malignitelerde ve gebelikte de saptanabilmektedir (140). AFP'nin duyarlılık ve özgüllüğüne ilişkin kısıtlılıklar nedeniyle, bazı kılavuzlar tanı algoritmasından bu testi çıkarmıştır. Bununla birlikte AFP testi, HSK şüphesi olan hastalarda diğer tetkik sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde tanıya katkı sağlayabilmektedir. Özellikle şüpheli ancak tanısal olmayan görüntüleme bulguları olan ve biyopsi yapılamayan durumlarda, yüksek serum AFP düzeyi pozitif öngörü değeri taşımaktadır (141).

HSK tanısında AFP dışında farklı biyobelirteçler üzerinde araştırmalar sürdürülmektedir. Bu belirteçler arasında plazma mikroRNA ekspresyonu, metillenmiş DNA belirteçleri, dolaşımdaki tümör DNA'sı ve dolaşımdaki tümör hücreleri yer almaktadır. Bu yeni nesil biyobelirteçler, hastalığın erken tanısında ve takibinde umut vadeden seçenekler olarak değerlendirilmektedir (142–148).

2.6. TARAMA

Hepatosellüler karsinomda hastalığın evresi, prognoz üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Erken evrede tanı konulan HSK olgularında 5 yıllık yaşam oranı %70'in üzerinde seyrederken, ileri evre semptomatik hastalarda bu süre ortalama 1-1,5 yıla kadar düşmektedir. Bu nedenle, HSK tarama programlarının temel amacı, hastalığın erken dönemde saptanarak küratif tedavi olasılığını yükseltmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Yapılan araştırmalar, düzenli tarama programına alınan hastalarda, HSK'ye bağlı ölüm oranlarının %37 oranında azaldığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu alanda yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Dikkat çekici bir araştırma sonucuna göre, hastaların %99'u tarama yapılmayan grupta yer alma riskini kabul etmemektedir. Mevcut matematiksel modeller, düşük kaliteli randomize klinik araştırmalar ve kohort çalışmalarının meta-analizleri, tarama programlarının sağkalım üzerindeki olumlu etkisini desteklemektedir (149, 150).

Hepatosellüler karsinom açısından yüksek risk grupları belirlenmiştir. Altta yatan nedenden bağımsız olarak tüm siroz hastaları bu grupta yer alır. Ayrıca, siroz olmasa bile bazı kronik HBV hastaları (40 yaş üstü Asyalı erkekler, 50 yaş üstü Asyalı kadınlar, aile öyküsü pozitif olanlar ve 20 yaş üstü Afrikalı bireyler) yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir. Medikal otoriteler, bu hasta gruplarında düzenli HSK taraması yapılmasını önermektedir. Organ tahsisi sürecini etkileyebileceğinden, karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalar da tarama programına dahil edilmelidir. Siroz gelişmemiş MASLD hastalarında tarama protokollerinin yeri henüz netlik kazanmamıştır. Öte yandan, ileri evre karaciğer yetmezliği olan, küratif tedavi şansı bulunmayan, nakil adayı olamayan veya taramadan fayda görmeyecek sirotik hastalarda tarama programı önerilmemektedir (24, 151).

Hepatosellüler karsinom taramasında en uygun yöntem konusundaki tartışmalar sürmektedir. USG, halen referans tarama yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte, uygulayıcıya bağımlı olması ve özellikle obezite ile MASLD hastalarında yetersiz kalması nedeniyle sorgulanmaktadır. Bu durum, alternatif görüntüleme yöntemleri ve kan belirteçlerine olan ilgiyi artırmıştır. GALAD, Osteopontin, Midkine, HSP70, CAP2, GPC3, GS ve GP73 gibi çeşitli belirteçler, faz 2 vaka-kontrol çalışmalarında umut verici sonuçlar gösterse de, geniş ölçekli faz 3 kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Dolaşımdaki tümör DNA'sının mutasyon analizini içeren likit biyopsi de erken tanı açısından gelecek vadeden yöntemler arasındadır. Günümüzde faz 5 düzeyinde onaylanmış tek kan belirteci AFP'dir. Ancak AFP'nin düşük duyarlılığı (%47-64) ve erken evre HSK'yi saptamadaki yetersizliği bilinmektedir. Bununla birlikte, USG, BT veya MRG ile birlikte kullanıldığında tanısal değeri artmaktadır. Yakın zamanlı bir meta-analiz, tek başına USG'nin HSK'lerin %45'ini saptayabildiğini, AFP ile kombinasyonunda ise bu oranın %63'e yükseldiğini göstermiştir (AFP'nin yanlış pozitifliği nedeniyle özgüllükte minimal düşüş gözlenmiştir). USG değerlendirmesinin güç olduğu olgularda, BT veya MRG daha yüksek duyarlılık sağlasa da, radyasyon maruziyeti, kontrast madde kullanımı, radyolojik tetkiklere erişim zorluğu ve maliyet-etkinlik açısından tartışmalıdır. Bu veriler ışığında, çoğu otorite 6 aylık aralıklarla USG ve AFP kombinasyonunu önermektedir (149, 150, 152–154).

2.7. TANI

Hepatosellüler karsinom taramasının temel hedefi, hastalığa bağlı ölüm oranlarını düşürmektir. Düzenli tarama programları sayesinde HSK'nin erken dönemde saptanması, tedaviye zamanında başlanmasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım, küratif tedavi seçeneklerinin uygulanmasına olanak tanımakta ve tarama yapılan hasta grubunda sağkalım oranları, tarama yapılmayan hastalara kıyasla daha yüksek seyretmektedir (155).

Tarama testlerinde anormallik saptanan hastalar (karaciğerde ultrasonografik nodül varlığı ve/veya AFP değerinin 200 ng/ml'nin üzerinde olması) ileri tanısal değerlendirme gerektirmektedir. Sirotik hastalarda HSK tanısı, non-invazif yöntemlerle veya histopatolojik inceleme ile konulabilmektedir. Bununla birlikte, siroz bulunmayan hastalarda kesin tanı için mutlaka histopatolojik doğrulama yapılması gerekmektedir (24, 149).

Non-invazif tanı yaklaşımı, sadece sirotik hastalarda ve 1 cm'den büyük lezyonlarda kullanılmaktadır. Bu yöntem, HSK'nin karakteristik vasküler yapısına dayalı görüntüleme özelliklerini esas almaktadır. Dinamik BT veya MRG incelemelerinde, arteriyel fazda kontrast madde tutulumu ve sonrasında portal venöz ile gecikmiş fazlarda kontrast madde yıkanması

(wash-out) görülmesi tipiktir. Bu görüntüleme yöntemi %66-82 arasında duyarlılık ve %90'ın üzerinde özgüllük oranlarına sahiptir (150, 152, 156).

Sirotik olmayan hastalarda veya 1 cm'den küçük lezyonlarda kesin tanı için patolojik inceleme gerekmektedir. Hepatoselüler Neoplazi için Uluslararası Konsensus Grubu, HSK tanısında kullanılacak temel histolojik özellikleri belirlemiştir. Bu özellikler arasında stromal invazyon, artmış hücre dansitesi, intra-tümöral portal yollar, eşlenmemiş arterler, pseudo-glandüler patern ve yaygın yağlı değişiklikler yer almaktadır. Klinik olarak HSK şüphesi olmasına rağmen görüntüleme yöntemleriyle tanı doğrulanamıyorsa veya atipik bulgular mevcutsa biyopsi yapılması önerilmektedir. Biyopsinin duyarlılığı yaklaşık %70 olup, özellikle 2 cm'den küçük tümörlerde bu oran daha da düşmektedir. Bu durumun başlıca nedenleri, biyopsi sırasında lezyonun ıskalanabilmesi veya iyi diferansiye HSK'nin histopatolojik ayırımıındaki güçlüklerdir. Tanısal süreçte Glipigan 3, HSP70 ve glutamin sentetaz gibi immün belirteçlerden yararlanılmaktadır. Gerekğinde biyopsi tekrarlanabilir. Biyopsi sonucu negatif gelen hastalar, seri kontrastlı görüntülemelerle takip edilmeli ve klinik gereklilik halinde yeniden biyopsi planlanmalıdır (149, 150).

Biyopsi işlemi, tümörün DNA ve RNA diziliminin analizi ile biyolojik alt tipinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede hastalığın karakteristik özellikleri daha iyi anlaşılabilmekte, tedavi planlaması yapılabilmekte ve prognoz hakkında değerli bilgiler elde edilebilmektedir. Ayrıca, radyolojik olarak HSK düşünülen lezyonların bazıları intrahepatik kolanjiokarsinoma veya her iki tümör tipinin birlikte görüldüğü miks tümörler olabilmektedir. Bu nedenle, görüntüleme yöntemleriyle tanı konulabilse bile, bazı durumlarda histopatolojik örnekleme gerekli olabilmektedir (152).

Çapı 1 cm'den küçük lezyonların çoğu HSK olmayıp, bu boyuttaki lezyonlarda kesin tanı koymak oldukça güçtür. Bu nedenle, bu tür lezyonlarda hemen ileri görüntüleme yöntemlerine başvurmak yerine, 3 aylık aralıklarla ultrasonografi ile yakın takip önerilmektedir. Takip sürecinde lezyon boyutunda artış saptanması durumunda, 4 fazlı BT veya dinamik kontrastlı MRG ile ileri görüntüleme yapılmalıdır (157). Pozitron emisyon tomografisi görüntüleme yönteminin yüksek yanlış negatiflik oranı nedeniyle, HSK tanısındaki kullanımı oldukça kısıtlıdır (158).

2.8. PROGNOZ VE EVRELEME

HSK tanısı konduğunda, prognozun değerlendirilmesi tedavi öncesinde önemli bir basamağı oluşturur. Kanserin sınıflandırılması hem hastalığın seyrini öngörmek hem de en uygun tedavi

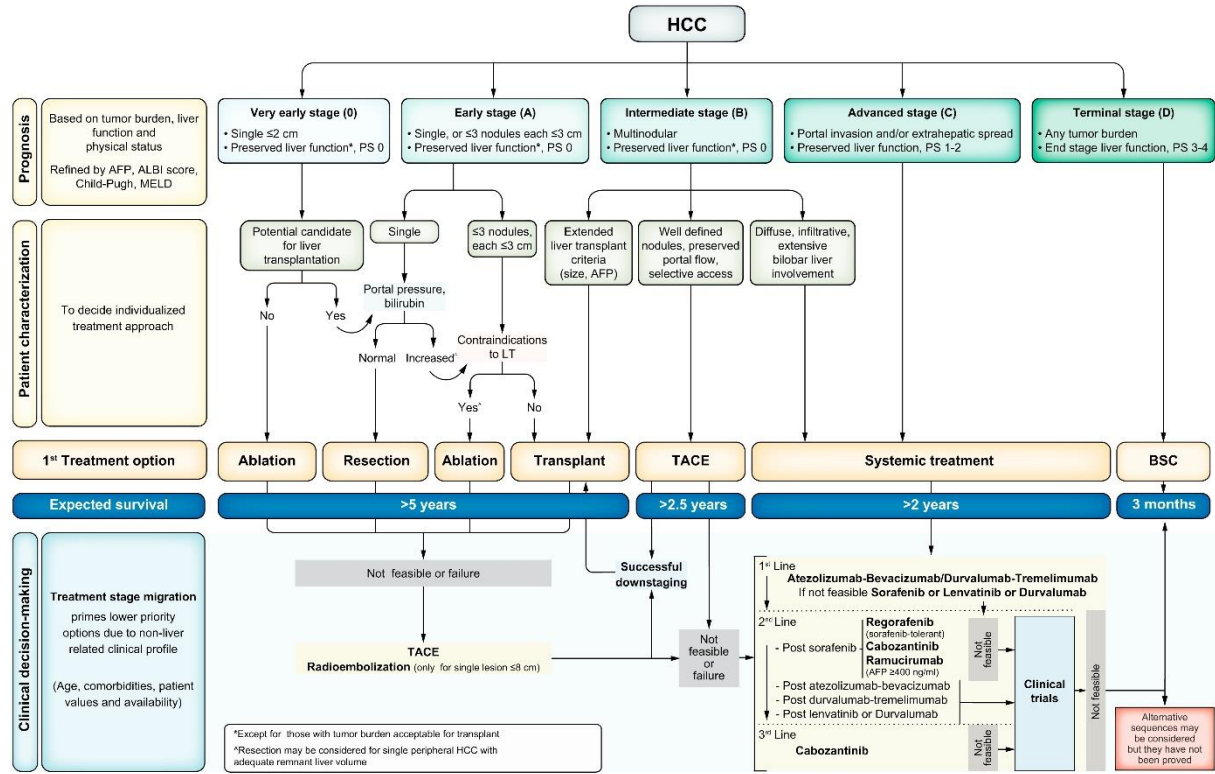
yöntemini belirlemek açısından kritik bir rol oynar. Aynı zamanda, standart bir yaklaşım sağlayarak araştırmacılar arasında bilgi paylaşımını kolaylaştırır ve klinik çalışmaların planlanmasına destek olur. Ancak HSK hastalarının büyük bir kısmında, diğer solid tümörlerden farklı olarak kansere ek olarak yaşamı tehdit eden başka bir durum daha mevcuttur: Siroz. Bu nedenle, sağkalımı doğru bir şekilde değerlendirebilmek için evreleme sisteminin yalnızca tümör boyutunu ve yayılımını değil, aynı zamanda karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesini ve hastanın genel performans durumunu da dikkate alması gerekmektedir (24,150).

Hepatosellüler karsinomun evrelendirilmesinde dünya genelinde çeşitli sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemlerden hangisinin sağkalımı en doğru şekilde öngördüğü konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Günümüzde yaygın olarak tercih edilen evreleme sistemleri arasında Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) (Tablo-1), Okuda sınıflaması, BCLC (Şekil-2), Albumin-Bilirubin Oranı (ALBI) ve İtalyan Karaciğer Kanseri Programı (CLIP) skorlama yöntemleri yer almaktadır.

Primer tümör (T)			
T kategori		T kriteri	
Tx		Primer tümör değerlendirilemedi	
T0		Primer tümörün olduğuna dair kanıt yok	
T1		Solid tümör ≤ 2 cm, veya vasküler invazyon olmaksızın solid tümör >2 cm	
T1a		Solid tümör ≤ 2 cm	
T1b		Vasküler invazyon olmaksızın solid tümör >2 cm	
T2		Vasküler invazyon ile birlikte >2 cm solid tümör veya hepsi 5 cm’den küçük olmakla birlikte multiple tümörler	
T3		En az biri >5 cm multiple tümörler	
T4		Tek-multiple-boyut farketmeksizin, hepatik-portal venin majör dalına veya safra kesesi dışındaki komşu organlara doğrudan invazyon veya visseral peritonun perforasyonu ile birliktelik	
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
N kategori		N kriteri	
Nx		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi	
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1		Bölgesel lenf nodu metastazı var	
Uzak Metastaz (M)			
M kategori		M kriteri	
M0		Uzak metastaz yok	
M1		Uzak metastaz var	
Prognostik grup			
T	N	M	Grup
T1a	N0	M0	1A
T1b	N0	M0	1B

T2	N0	M0	2
T3	N0	M0	3A
T4	N0	M0	3B
Herhangi biri	N1	M0	4A
Herhangi biri	Herhangi biri	M1	4B

Tablo 1 Hepatoselüler Kanser TNM Evreleme AJCC/UICC 8.versiyonu



Şekil 2 BCLC sınıflaması (159)

BCLC sınıflaması, 2022 yılında yapılan güncellemesiyle (Şekil-2) HSK evrelendirilmesinde en yaygın kabul gören sistemdir. Bu sınıflama sistemi, hastaları beş farklı prognostik grup ve evreye ayırarak her grup için spesifik tedavi yaklaşımları önermektedir. Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yalnızca Child-Pugh skorlaması değil, çok sayıda parametrenin bir arada değerlendirilmesi gerektiği önemle vurgulanmalıdır. BCLC sınıflamasının en önemli özelliği, prognostik faktörleri tedavi seçenekleriyle entegre ederek klinisyenlere yol gösterici olmasıdır(65).

HSK'nın patolojik evrelemesinde kullanılan TNM gibi sistemler, özellikle cerrahi rezeksiyon sonrası prognozu değerlendirmede klinik evreleme sistemlerine göre daha başarılıdır. TNM sınıflamasının güvenilirliği, karaciğer rezeksiyonu veya transplantasyonu uygulanan hasta gruplarında bağımsız kohort çalışmalarıyla kanıtlanmıştır. Buna karşılık, Okuda, BCLC ve CLIP gibi evreleme sistemleri, cerrahi tedavi uygulanamayan, karaciğer fonksiyonları bozulmuş ve ileri evre HSK hastalarının değerlendirilmesinde daha etkindir.

Amerikan Hepato-Pankreato-Bilier Derneği'nin önerilerine göre, cerrahi tedavi uygulanan hastaların takibinde TNM sistemi (Tablo-1), cerrahi tedavi şansı olmayan ileri evre HSK hastalarında ise BCLC sistemi tercih edilmelidir(152,159–165).

2.9. HEPATOSELLÜLER KANSERDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Hepatosellüler karsinomun tedavi planlaması, güncel kılavuzlarda BCLC sınıflandırma sistemine göre yapılmaktadır. Bu sistem, hastaları beş farklı evrede değerlendirmekte olup, tümör nodüllerinin sayısı, karaciğer işlev durumu, hasta performansı ve hastalığın yayılım derecesi gibi parametreleri göz önünde bulundurmaktadır. Tedavi seçenekleri evrelere göre farklılık göstermektedir. Erken evrede cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli ve lokal ablasyon yöntemleri ön plandayken, orta evrede TAKE, ileri evrede ise sistemik tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir(24,159,166). Bu tedavi protokollerinin uygulanması ile hastaların yaşam sürelerinde belirgin artış sağlanmıştır. Özellikle Child-Pugh A sınıfındaki kompanse sirozlu hastalarda, erken evrede ortalama yaşam beklentisi 36 ay iken, ileri evrede bu süre 6 aya kadar düşmektedir(167).

2.9.1. Cerrahi Yaklaşımlar

Hepatosellüler karsinomun ana tedavi yöntemleri arasında karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer nakli yer almaktadır. Bu cerrahi yaklaşımlarla beş yıllık sağkalım oranları %70-80 düzeylerine ulaşabilmektedir. Tedavi seçiminde; hastanın karaciğer işlev durumu, portal hipertansiyon varlığı, genel performans düzeyi ve tümörün özellikleri (boyutu, sayısı, hepatik/portal ven tutulumu gibi) belirleyici rol oynamaktadır (167).

2.9.1.1. Rezeksiyon

Karaciğer rezeksiyonu, BCLC evre 0/A'daki erken evre HSK hastalarında, tümör boyutundan bağımsız olarak, birinci basamak tedavi seçeneğidir. Bu tedavinin uygulanabilmesi için hastanın iyi performans göstermesi, karaciğer işlevlerinin korunmuş olması ve portal hipertansiyon bulgularının (özofagus varisleri, trombosit sayısının 100.000/mm³'ün altında olması ve dalak büyüklüğü) bulunmaması gerekmektedir(168). Karaciğer işlev değerlendirmesinde Child-Pugh skoru, MELD skoru ve indosiyanin yeşil klirensi testi kullanılmakta olup, güncel araştırmalar ALBI skorunun da bu amaçla kullanılabileceğini göstermektedir(24,169,170). Tümör boyutu 2 cm'den küçük olsa bile, rezeksiyon sonrası

hastalığın tekrarlama riski önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (171). Tümörün diferansiyasyon derecesi, çok odaklı olması, mikrovasküler invazyon varlığı, boyutu veya tümör yükü nüks gelişimini etkileyen başlıca etmenlerdir (172). Cerrahi sınırın 2 cm olarak belirlenmesi durumunda nüks oranlarının anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir (173). Ameliyat öncesi veya sonrası uygulanan ek tedavilerin nüks oranlarını azalttığı henüz kanıtlanamamıştır (174–176). Nüks gelişen olgularda kurtarma amaçlı karaciğer nakli, ablasyon, trans-arteriyel kemoembolizasyon ve sistemik tedaviler uygulanabilmektedir (177, 178).

2.9.1.2. Transplantasyon

Karaciğer nakli, Milan kriterlerine (tek nodülde ≤ 5 cm veya en fazla üç nodülde ≤ 3 cm boyut ve makrovasküler invazyon ile ekstrahepatik yayılım olmaması) uyan, rezeksiyon ve ablasyon tedavisi uygun olmayan, sınırlı tümör yüküne sahip hastalarda öncelikli tedavi seçeneğidir (179). Makrovasküler invazyon ve karaciğer dışı yayılım varlığı, yüksek nüks riski nedeniyle nakil için engel oluşturmaktadır (24,166). Karaciğer naklinde 5-10 yıllık sağkalım oranları %50-70 arasında değişmekte olup, 5 yıllık nüks oranı %10-15 düzeyindedir (180). Nakil listesindeki hastaların bir kısmı, hastalığın ilerlemesi nedeniyle nakil şansını kaybetmektedir. Bu nedenle, seçilmiş olgularda Milan kriterleri dışında da nakil uygulanabilmektedir (181–183). Nakil bekleyen hastalarda hastalık progresyonunu yavaşlatmak veya nakil kriterlerine uygun olmayan hastaları uygun hale getirmek amacıyla, başta arteriyel embolizasyon/ablasyon olmak üzere çeşitli neoadjuvan tedaviler uygulanabilmektedir. Neoadjuvan tedaviye iyi yanıt hem hastaların listeden çıkma oranını hem de nakil sonrası nüks riskini azaltmaktadır (184,185). Nakil öncesi AFP düzeyinin, nakil sonrası nüksü öngörmede bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (186). Nakil sonrası uygulanan adjuvan tedavilerin yararını gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır (187). Günümüzde organ bağışının yetersizliği, karaciğer naklinin önündeki en önemli kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.9.2. Ablasyon

Termal ablasyon, cerrahi tedavinin uygun olmadığı erken evre (BCLC evre 0/A) hepatosellüler karsinom olgularında önerilen bir tedavi yöntemidir (24,166,188). Rezeksiyona kıyasla daha az komplikasyon görülmesine rağmen, büyük boyutlu tümörlerde yeterli kontrol sağlanması güçtür (189). İki santimetreden küçük nodüllerde, RFA ile rezeksiyon benzer sağkalım oranları sağlamakta olup, ablasyon maliyet etkinlik açısından daha avantajlı bulunmaktadır (190–192).

Bu nedenle AASLD, EASL ve Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL), 2 cm'den küçük nodüllerde termal ablasyonu birinci basamak tedavi olarak önermektedir(24,166,188). Radyofrekans ablasyonun yanı sıra mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon ve etanol enjeksiyonu gibi diğer ablasyon yöntemleri de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

2.9.3. İntraarteriyel Tedaviler

Hepatosellüler karsinom, yüksek damarlanma gösteren ve hepatik arterden beslenen bir tümördür. Bu özelliği nedeniyle, orta evre (BCLC evre B) hastalarda intraarteriyel tedaviler temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır. Bu tedaviler, ilacın doğrudan arter içine uygulanması yoluyla gerçekleştirilir. İntraarteriyel tedavi seçenekleri arasında transarterial embolizasyon (TAE), TAKE ve TARE bulunmaktadır(193). TAKE tedavisi; karaciğer dekompanseasyonu olan hastalarda, ileri evre karaciğer/böbrek yetmezliği durumunda, makroskobik damar invazyonu veya karaciğer dışı yayılımı olan olgularda kontrendikedir (24). Yapılan araştırmalar, TAKE'nin sistemik ilaçlarla (sorafenib, brivanib) kombinasyonunun sağkalım süresini artırmadığını göstermiştir(194,195).

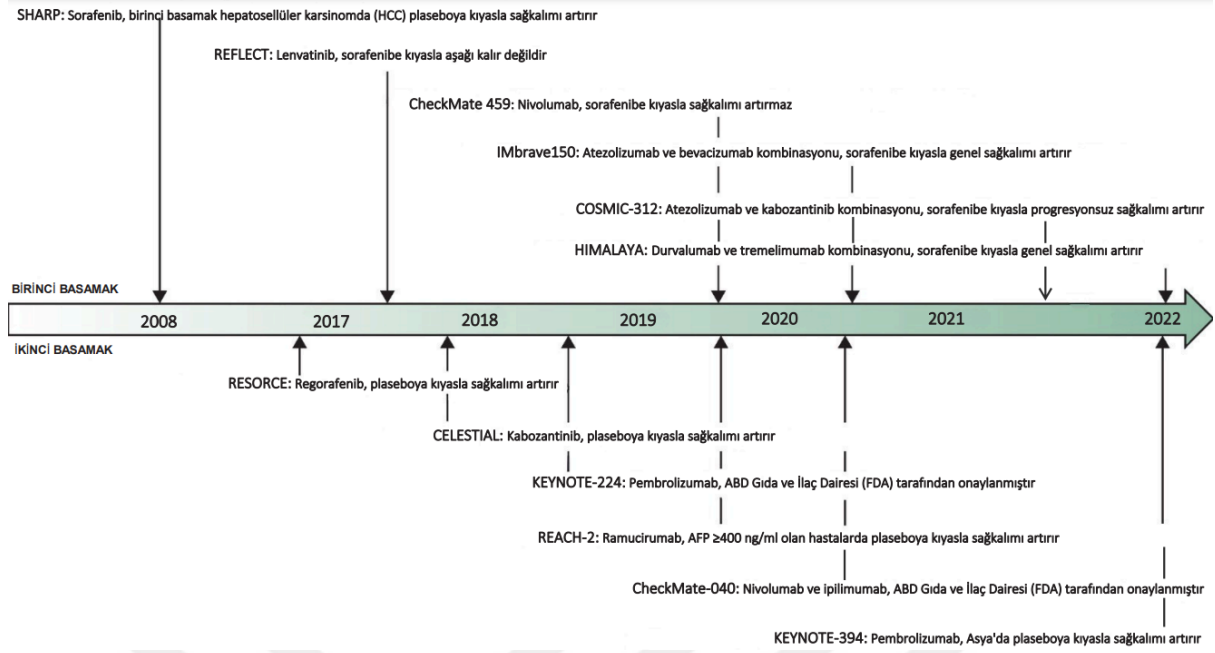
Trans-arteriyel radyoembolizasyon (TARE), erken evre (BCLC 0/A) HSK, 8 cm'den küçük tek tümörü olan ve ablasyon, rezeksiyon veya transplantasyon tedavilerine yanıt alınamayan hastalarda tercih edilmektedir(196). TARE veya seçici internal radyasyon tedavisi (SIRT), BCLC-A evresindeki hastalarda karaciğer nakli öncesi köprüleme tedavisi olarak kullanılmaktadır. TARE/SIRT'in etkinliği, BCLC-B evre hastalarda trans-arteriyel kemoembolizasyon ile, BCLC-C evre hastalarda ise sorafenib ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda, güvenlik profili iyi olmakla ve lokal tümör kontrolü sağlanmakla birlikte, sağkalım açısından anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir(197,198).

2.9.4. Sistemik Tedaviler

İleri evre hepatosellüler karsinomda (BCLC-C) ve orta evre HSK intraarteriyel tedavi sonrası hastalık ilerlemesi görülen olgularda (BCLC-B) sistemik tedaviler tercih edilmektedir. SHARP çalışmasında sorafenib tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış ve sorafenib uygulanan hasta grubunda yaşam süresi belirgin şekilde yüksek saptanmıştır (10,7 ay ve 7,9 ay) (199). Bu sonuçlar ışığında sorafenib, ileri evre HSK tedavisinde FDA onayı alan ilk sistemik tedavi ajanı olmuştur. Sonraki dönemde çeşitli ilaçlarla (erlotinib, brivanib, sunitinib, linifanib, everolimus ve doksorubisin) klinik araştırmalar yürütülmüş, ancak bu çalışmalarda plasebo ile kıyaslandığında yaşam süresinde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir (200–204). Yapılan

karşılaştırmalı çalışmalarda lenvatinib ile sorafenibin yaşam süresi üzerine benzer etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Ancak lenvatinib kullanan hasta grubunda kan basıncı yüksekliği, vücut ağırlığında azalma ve el-ayak deri reaksiyonları daha sık izlenmiştir. Lenvatinib, 2018 senesinde HSK tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını almıştır (205). Çoklu kinaz inhibitörü olan regorafenib, sorafenib tedavisi sırasında hastalığı ilerleme gösteren olgularda plaseboya kıyasla daha uzun yaşam süresi sağlamış ve ikinci basamak tedavide FDA onayı almıştır (206). İkinci basamak tedavide kabozantinib ve ramucirumab da regorafenibe benzer etkinlik göstermiştir (207,208).

İlerleyen dönemde yürütülen araştırmalarda kombinasyon tedavilerinin daha yararlı olduğu ortaya konmuştur. Atezolizumab ve bevasizumab birlikteliğinin, sorafenib ile karşılaştırıldığında hem genel yaşam süresini hem de hastalıksız yaşam süresini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (209). Günümüzde kullanılan tedavi kılavuzlarında, ileri evre hepatosellüler karsinom olgularında atezolizumab ve bevasizumab kombinasyonu birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (166, 210–212). Bevasizumab tedavisi özofagus varis kanama riskini artırdığından, tedavi başlangıcı öncesinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması ve varislerin tedavi edilmesi gerekmektedir. Diğer bir etkili kombinasyon olan tremelimumab (CTLA-4 inhibitörü) ve durvalumab (PDL-1 inhibitörü) birlikteliğinin de sorafenibe kıyasla yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir. Bu kombinasyonun bevasizumab içeren tedaviye göre üstünlüğü, tedavi öncesinde endoskopik değerlendirme gerektirmemesidir(213). Karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş hastalarda mevcut tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, atezolizumab-bevasizumab kombinasyonunun Child-Pugh A ve B sınıftaki hastalarda benzer güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir (214).



Şekil 3 Hepatosellüler Karsinomda Sistemik Tedavilerin Kronolojik Sıralaması (193)

2.10. HEPATOSELÜLER KARSİNOMDA YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Hepatosellüler karsinomda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde BT veya MRG yöntemleri kullanılmakta olup, değerlendirme "Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST)" esas alınarak yapılmaktadır. Hedef lezyonların tamamında arteriyel fazda kontrast tutulumunun olmaması tam yanıt olarak değerlendirilirken, arteriyel fazda kontrast tutan lezyonların toplam boyutunda %30'dan fazla küçülme kısmi yanıt olarak kabul edilmektedir. Tüm lezyonlarda kontrast tutulumunun %20'nin üzerinde artış göstermesi ise hastalığın ilerlediğini düşündürmektedir (215).

2.11. PROGNOTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS (PNİ)

Prognostik Nütrisyonel İndeks, $0,005 \times \text{toplam lenfosit (mm}^3) + 10 \times \text{serum albümin konsantrasyonu (g/L)}$ formülü ile hesaplanan bir beslenme göstergesidir. Ancak, bu parametre için henüz kesinleşmiş bir kesim noktası belirlenmemiştir (216).

Standart laboratuvar testleriyle ölçülebilen serum albümin seviyesinin, beslenme durumunun bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (217). Albümin sentezi karaciğerde öncelikli bir süreç değildir ve vücut yeterli besin alımı sağladığında gerçekleşir. Yetersiz beslenme, inflamasyon, hepatotoksinlere maruz kalma ve yüksek kolloidal osmotik basınç, albümin üretimini baskılayabilir. Hipoalbüminemiye yol açan bir diğer etken ise serbest sıvıya bağlı olarak albümin konsantrasyonundaki azalmalardır. Bu nedenle, asitli karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği gibi klinik tablolarda da hipoalbüminemi ortaya çıkabilir (218).

Beslenme durumu, bireyin bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan etkili olup, farklı mekanizmalar aracılığıyla bağışıklık yanıtını şekillendirebilir. Bu etki; fiziksel bariyerler (örneğin, cilt ve bağırsak mukozası), mikrobiyom, doğal bağışıklık sistemi (makrofaj fonksiyonu ve polarizasyonu) ile edinsel bağışıklık sistemi (T ve B hücre aktivitesi) düzeyinde gözlemlenebilir. Kronik enfeksiyonlar ve beslenme yetersizlikleri, bağışıklık sisteminin düzenini bozarak çeşitli olumsuz sonuçlara neden olabilir. Bu durum, bağışıklık hücrelerinin sayısını etkileyebileceği gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeyini artırarak lenfopeni (lenfosit sayısında azalma) gelişmesine yol açabilir (219–221).

Prognostik Nütrisyonel İndeks, ilk olarak gastrointestinal cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi riskin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (222,223). Özofagus kanseri, hepatoselüler kanser, kolorektal kanserler ve mide kanseri gibi çeşitli malignitelerde PNI'nin prognostik önemini inceleyen çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir (224,225).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN ONAYI

Çalışmamız 18.04.2024 tarihli etik kurul toplantısında görüşülmüş olup 24- KAEK-156 kayıt numaralı ‘İleri Evre (Evre C) HSK Hastalarında Prognostik Nutrisyonel İndeksin Sorafenib Tedavisi Öncesi Prognoz Ön Görmede Değeri’adıyla etik kurul onayı alınarak yapıldı.

3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışma tanımlayıcı tipte retrospektif bir çalışmadır. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Onkoloji kliniğinde 01 Ocak 2013 ile 1 Nisan 2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran veya yatırılarak takip edilen hastalardan HSK tanısı konulan ve sorafenib tedavisi planlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastane otomasyonundan faydalanıldı, bazı hastaların E-nabız bilgi sistemine girilerek gerekli bilgilere ulaşıldı. Belirtilen tarih aralığındaki dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 48 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzerindeki hastalar
- Hepatoselüler karsinomu olan ve sorafenib tedavisi planlanmış hastalar

Hariç Tutma Kriterleri:

- 18 yaş altında olmak
- Sorafenib tedavisi almayan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Hastanın takibinin dış merkezde olması veya hastanın takibi bırakması

3.3. ÇALIŞMANIN DİZAYNI

Dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde (TOGÜ SAUM) Onkoloji kliniğinde 01 Ocak 2013 ile 1 Nisan 2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran veya yatırılarak takip edilen hastalardan HSK tanısı konulan ve sorafenib tedavisi planlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif yapılacak olan bu çalışmada tüm hastaların TOGÜ SAUM otomasyon sistemi üzerinden dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, siroz varlığı, trombosit ve lenfosit sayısı, albümin, INR, AST, ALT, kreatinin, bilirubin, tümör boyutu, tümör sayısı, AFP, vefat durumu gibi veriler kaydedildi PNİ yüksek ve düşük grup arasında karşılaştırma yapılarak prognoz açısından anlamlı fark olup olmadığına bakılacaktır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 22.0 istatistik paket programı ile analizleri yapılacaktı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilecekti. Niteliksel veriler frekans ve yüzde ile niceliksel veriler ise ortalama ve standart sapma ile ifade edilecekti. Grupların karşılaştırılmasında niceliksel değişkenler için One Way ANOVA (F testi), niteliksel değişkenler için ki kare testi kullanılacaktı. Hepatosellüler kanserde prognoz göstergesi olarak kullanımı amacıyla bakılan kan parametreleri ROC analizi ile değerlendirilecekti.

Verilerde parametrik koşullar sağlanırsa bağımsız gruplar T testi non-parametrik isemann-Whitney u testi uygulandı. Prognozda alınacak süre ortalamalarına göre sağkalım var yok olarak planlanarak ki-kare veya fisher's test uygulandı. Tek yönlü varyans analizi ANOVA ikiden fazla grupta ölçümle belirlenen değişkenler için kullanılacaktı. Verilerin uygunluğuna göre korelasyon ve regresyon analizleri yapılması planlandı. Sağ kalımın analizinde Kaplan-Meier yöntemi ve sağkalım eğrilerini karşılaştırma planlandı.

3.5. KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Çalışmada değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametreler Roche cobas 6000 serisi c501 modülünde jaffe metodu ile, hemoglobin Sysmex XN-1000 hemogram cihazında sodyum lauril sülfat (SLS) spektrofotometrik yöntemle, INR Diagon CoagXL, optik yöntem ile, AFP Cobas 6000 e601 cihazı ile Elektrokemilüminesans İmmünoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışmanın yapıldığı TOGÜ SAUM biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Onkoloji polikliniklerine 01 Ocak 2013 ile 1 Nisan 2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran veya yatırılarak takip edilen hastalardan 18 yaş üzeri, HSK tanılı olan hastalar alınarak yapılan retrospektif bir çalışmadır.

Araştırmaya toplamda 48 kişi alınarak çalışma yapılmıştır. Araştırmaya katılan 48 katılımcının %87,5'i (n=42) erkek, %12,5'u (n=6) kadındır. Hastaların yaşları ortalama (çeyreklikler arası genişlik) = 66.5 (60.0-71.0) idi.

Araştırmaya katılan 48 katılımcının %18,8'inde (n=9) tek lezyon, %10,4'ünde (n=5) iki lezyon, %70,8'inde (n=34) üç ve üzeri lezyon bulunmakta idi.

Araştırmaya katılan 48 katılımcının %41,7'sinde (n=20) tanı anında en büyük kitlenin boyutu 5 cm'in altındaydı. % 58,3 'ünde (n=28) tanı anında boyutu en az bir tane 5 cm'in üzerinde kitlesi mevcuttu.

Araştırmaya katılan 48 katılımcının malignite etiyolojilerine bakıldığında %68,8'inin (n=33) Hepatit B, %14,6'sını (n=7) kriptojenik, %10,4'ünün (n=5) Hepatit C, %4,2 'sinin n=2 Portal Ven Trombüs (PVT), %2,1'inin n=1 otoimmün kaynaklı olduğu görüldü.

Bu hastaların sorafenib tedavisi öncesi uygulanan tedavi yöntemi varlığına bakıldığında %22,9 (n=11) cerrahi, %8,3 (n=4) RF, %29,2 (n=14) TAKE, %6,3 (n=3) TARE tedavisi almış olduğu görüldü, bazı hastalar birden fazla tedavi yöntemi almıştır, bazı hastaların ise önerilen rezeksiyon yöntemini reddetmiş olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri bulgular tablo 2'de ve radyolojik bulguları Tablo 3'de gösterildi.

Parametre	Ortanca	
Yaş (Yıl)	66.5 (60.0-71.0)	
Parametre	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	6 (%12.5)
	Erkek	42 (%87,5)
Etiyoloji	Hepatit B	33 (%68,8)
	Hepatit C	5 (%10,4)
	Kriptojenik	7 (%14,6)
	Otoimmün	1 (%2,1)
	PVT	2 (%4,2)

Tablo 2 Hastaların Genel Özellikleri, Etiyolojik Bulguları

Tablo 3, HSK hastalarının radyolojik bulguları ve uygulanan rezeksiyon yöntemleri hakkında verileri sunmaktadır. Hastaların %41,7'si (n=20) tanıda kitle boyutu 5cm'den küçüktür. 9 hasta (%18,8) tek lezyon ile tanı almıştır. 5 hasta (%10,4) iki lezyonla tanı almıştır. 34 hasta (%70,8) birden fazla lezyon (3 ve üzeri) ile tanı almıştır.

Uygulanan Rezeksiyon Yöntemlerine bakıldığında 11 hasta (%22,9) cerrahi yöntemle tedavi edilmiştir. 4 hasta (%8,3) radyofrekans ablasyonu ile tedavi edilmiştir. 14 hasta (%29,2) TAKE yöntemiyle tedavi edilmiştir. 3 hasta (%6,3) TARE yöntemiyle tedavi edilmiştir.

Parametre	N (%)	
Tanıda Kitle	5 cm'den Küçük	20 (%41,7)
	5 cm'den Büyük	28 (%58,3)
Lezyon Sayısı	Tek Lezyon	9 (%18,8)
	İki Lezyon	5 (%10,4)
	Üç ve Üzeri Lezyon	34 (%70,8)
Uygulanan Rezeksiyon Yöntem		
	Cerrahi	11 (%22,9)
	RF	4 (%8,3)
	TAKE	14 (%29,2)
	TARE	3 (%6,3)

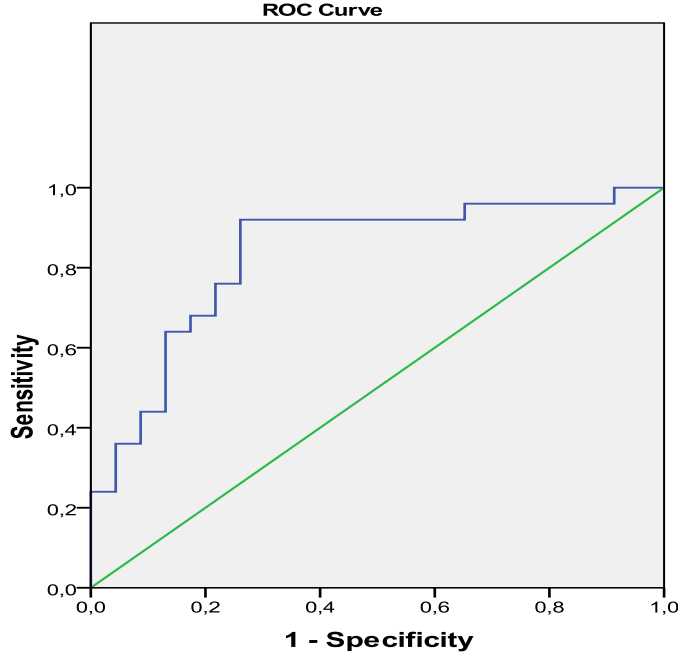
Tablo 3 HSK Hastalarının Radyolojik Bulguları ve Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Tablo 4'te hastaların karakteristik özelliklerine dair bilgileri sunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) değerlerine göre PNİ yüksek (n=24) ve PNİ düşük (n=24) olmak üzere iki ana gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Tablo 4'te sunulan verilere göre, iki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık etiyojisi (HBV, HCV, vb.), daha önce uygulanan tedavi yöntemleri, tümör sayısı (≥ 3) ve maksimum tümör çapı (≥ 5 cm) gibi demografik ve tümöre özgü özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, PNİ düzeyi ile hastaların karaciğer fonksiyon durumu arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir. Düşük PNİ grubundaki hastaların, yüksek PNİ grubundakilere kıyasla anlamlı derecede daha kötü karaciğer fonksiyonuna sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum, düşük PNİ grubunda Child-Pugh B sınıfındaki hasta oranının (%25) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olmasıyla ($p=0,022$) ortaya konmuştur. Bu bulguyu destekler nitelikte, düşük PNİ grubunda lenfosit sayısı ($p=0,005$) ve albümin düzeyi ($p<0,001$) anlamlı derecede daha düşükken, total bilirubin seviyesi ($p<0,001$) ise anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, düşük PNİ değerinin, tümörün anatomik özelliklerinden ziyade, hastanın sistemik beslenme durumu, immün yanıtı ve özellikle karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Parametre	PNİ yüksek grup (n = 24)	PNİ düşük grup (n = 24)	P değeri
Yaş	64 (57.3-68.5)	69 (60.5-71.8)	0.124
Cinsiyet, Erkek, n (%)	22 (91.7)	20 (83.3)	0.666
Etyoloji, n (%)			
HBV	17 (70.8)	16 (66.7)	0.755
HCV	4 (16.7)	1 (4.2)	0.348
Kriptojenik	3 (12.5)	4 (16.7)	Ulaşılmadı
Otoimmün hepatit		1 (4.2)	Ulaşılmadı
PVT		2 (8.3)	0.489
CHİLD PUGH, n (%)			
A	24 (100.0)	18 (75.0)	0.022
B	0 (%0.0)	6 (25.0)	0.022
Lenfosit (x 10 ³ /μL)	1.7 (1.3-2.1)	1.2 (0.9-1.5)	0.005
Trombosit sayısı (x 10 ³ /μL)	197.8 (140.3-283.5)	170.0 (123.8-264.8)	0.599
ALT (IU/L)	31.0 (22.5-53.0)	34.0 (23.0-60.5)	0.726
INR	1.19 (1.11-1.26)	1.26 (1.14-1.41)	0.055
Albümin (g/dL)	4.1 (3.8-4.4)	3.1 (2.8-3.4)	<0.001
Total bilirubin (mg/dL)	0.53 (0.36-1.05)	1.39 (0.69-2.13)	<0.001
PNİ	50.4 (45.3-54.3)	38.1 (34.9-40.7)	<0.001
AFP (ng/mL)	15.9 (5.0-227.0)	241.2 (17.5-1000.0)	0.101
Önceki tedavi, n (%)			
Cerrahi	8 (33.3)	3 (12.5)	0.086
TARE	3 (12.5)	2 (8.3)	Ulaşılmadı
TAKE	6 (25.0)	8 (33.3)	0.525
RF	2 (8.3)	2 (8.3)	Ulaşılmadı
Tümör sayısı ≥ 3, n (%)	16 (66.7)	18 (75.0)	0.525
Maksimum tümör çapı ≥ 5cm, n (%)	12 (50)	16 (66.7)	0.242

Sürekli değişkenler ortanca (çeyreklik aralığı) olarak, kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılan parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılması Bağımsız Örneklem T Testi ile yapıldı. Normal dağılmayanlarda ise Mann Whitney U Testi yapıldı. Kategorik veriler Ki-kare Testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 4 Hastların Karakteristik Özellikleri



Şekil 4 HSK tanılı hastalarda PNİ için ROC eğrisi sonucu

Tablo 5'te, Prognostik Nütrisyonel İndeksin (PNİ) hepatoselüler kanserli hastalarda prognozu öngörmedeki etkinliğini değerlendirmek ve sağkalım analizleri için anlamlı bir eşik değeri belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, PNİ için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,833 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, PNİ'nin hasta prognozunu ayırt etmede iyi düzeyde bir prognostik güce sahip olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu sonucun istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). AUC değerinin standart hatası ise 0,061 olarak bulunmuştur. ROC analizi ile, duyarlılık ve özgüllük değerlerini en iyi dengeleyen optimal PNİ eşik değeri 1. basamak tedavi olarak Sorafenib tedavisine yanıt durumuna göre 43,2 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu doğrultusunda, çalışmadaki hastalar bu eşik değere göre iki prognostik gruba ayrılmıştır. PNİ değeri 43,2 ve üzerinde olan 24 hasta "PNİ yüksek grup" olarak, 43,2'nin altında olan 24 hasta ise "PNİ düşük grup" olarak tanımlanmış ve sonraki analizler bu grupta temel alınarak yapılmıştır.

AUC: Eğri altında kalan alan (%95 güven aralığı)	Standat hata	Eşik değeri	P değeri
0.833	0.061	43.2	< 0.001

Tablo 5 HSK tanılı hastalarda PNİ için ROC eğrisi sonucu

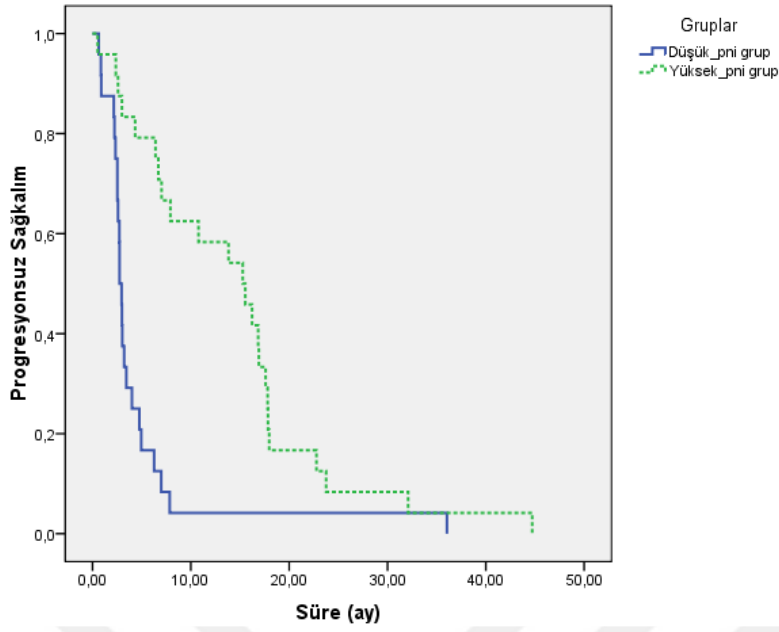
Tablo 6’da; Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ) gruplarına göre sağkalım ve tedavi etkinliği sonuçları incelendiğinde, PNİ yüksek grubun hem sağkalım süreleri hem de tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha üstün olduğu gözlenmiştir. Kaplan-Meier analizi ile yapılan değerlendirmede, medyan genel sağkalım (GS) süresi PNİ yüksek grupta 25.0 ay (%95 GA: 20.0-30.1) iken, PNİ düşük grupta bu süre yalnızca 9.4 ay (%95 GA: 6.5-12.2) olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$). Progresyonsuz sağkalım (PS) süresindeki fark ise daha da belirgindir; PNİ yüksek grupta medyan PS 15.3 ay iken, PNİ düşük grupta 2.8 ay olarak hesaplanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0.001$). Radyolojik yanıtlar değerlendirildiğinde, her iki grupta da tam yanıt gözlenmemiştir. Objektif yanıt oranı (kısmi yanıt) gruplar arasında anlamlı bir fark göstermese de ($p=0.666$), hastalık kontrol oranı (kısmi yanıt + stabil hastalık) PNİ yüksek grupta (%79.2) PNİ düşük gruba (%25.0) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulguyu destekler şekilde, PNİ düşük grubundaki hastaların %75’inde progresif hastalık saptanırken, bu oran PNİ yüksek grupta sadece %20.8’de kalmıştır. Bu sonuçlar, tedavi öncesi yüksek PNİ değerinin, daha uzun sağkalım ve daha iyi hastalık kontrolü ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

	PNİ yüksek grup (n = 24)	PNİ düşük grup (n = 24)	P değeri
Genel sağkalım (ay) (%95 GA)	25.0 (20.0-30.1)	9.4 (6.5-12.2)	0.011
Progresyonsuz sağkalım (ay) (%95 GA)	15.3 (8.7-21.8)	2.8 (2.4-3.1)	<0.001
Radyolojik yanıt, n (%)			
Tam yanıt	0 (0.0)	0 (0.0)	
Kısmi yanıt	4 (16.7)	2 (8.3)	
Stabil hastalık	15 (62.5)	4 (16.7)	
Progresif hastalık	5 (20.8)	18 (75)	
Yanıt oranı (%)	16.7	8.3	0.666
Hastalık kontrol oranı (%)	79.2	25.0	<0.001

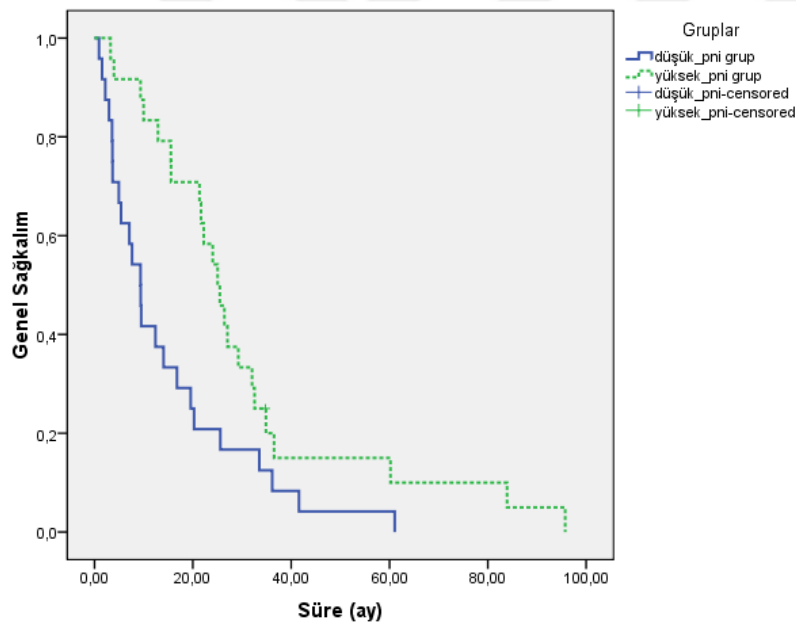
Radyolojik değerlendirme; Solid Tümörlerde Modifiye Yanıt Değerlendirme Kriterleri (mRECIST) ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak gösterildi. Her iki grubun kategorik değişkenleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Her iki grubun sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı ve iki grubun karşılaştırılmasında ise Log-rank analizi kullanıldı.

*GA: Güven Aralığı

Tablo 6 Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ) Gruplarına Göre Sağkalım ve Tedavi Etkinliği Sonuçlarının Karşılaştırılması



Şekil 5 PNİ Gruplarına Göre Progresyonsuz Sağkalım (Kaplan-Meier Eğrisi)



Şekil 6 PNİ Gruplarına Göre Genel Sağkalım (Kaplan-Meier Eğrisi)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Onkoloji polikliniklerine 01 Ocak 2013 ile 1 Nisan 2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran veya yatırılarak takip edilen 48 hastadan oluşan bu retrospektif çalışmada, PNI'nin bağımsız bir sağkalım belirteci olduğunu gösterdik. PNI sadece iki parametreden oluşmaktadır. İndeksin basitleştirilmesi, bizim ve diğer gruplar tarafından değerlendirilen diğer indekslere göre günlük klinik uygulamada daha ulaşılabilir ve basit olmasını sağlamaktadır(226–231).

Caputo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Sorafenib tedavisi uygulanan 194 HSK hastasının 168'i (%86,6) erkek, 26'sı (%13,4) kadın olup, hastaların ortalama yaşı 70 (yaş aralığı: 25-87) idi(232). Hatanaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSK olgularının toplam sayısı 178 olup, bunların %80,9'unu (144 hasta) erkekler, %19,1'ini (34 hasta) ise kadınlar oluşturmaktadır. PNI yüksek olan grupta (n=33) hastaların ortalama yaşı 72 (yaş aralığı: 63-75) olarak saptanırken, PNI değeri düşük olan gruptaki hastalarda (n=145) ortalama yaş 71 (yaş aralığı: 64-77) olarak belirlenmiştir(233). Rimini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 284 sorafenib ile tedavi edilmiş HSK hastasının 253'ü (%89,1) erkekti ve ortalama yaş 68 (yaş aralığı 27-83) idi(234).Yaptığımız çalışmada 48 HSK hastası çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların %87,5,'i (n=42) erkek, %12,5'u (n=6) kadındır. Hastaların yaşları ortalama (çeyreklikler arası genişlik) = 66.5 (60.0-71.0) idi.

Caputo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer hastalığının altta yatan etiyolojisi 45 hastada (%25,2) HBV, 107 hastada (%55,1) HCV, 8 hastada alkol idi (%4,1), 16 hastada (%8,2) metabolik sendrom, 18 hastada (%9,3) diğer sebeplerdi(232). Hatanaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada altta yatan karaciğer hastalığı etiyolojisi incelendiğinde, PNI-yüksek grupta 3 hastada (%9,1) HBV, 18 hastada (%54,5) HCV, 5 hastada (%15,2) alkol ve 7 hastada (%21,2) diğer nedenler saptanırken; PNI-düşük grupta ise 15 hastada (%10,3) HBV, 88 hastada (%60,7) HCV, 11 hastada (%7,6) alkol ve 31 hastada (%21,4) diğer nedenler tespit edilmiştir(233). Rimini arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer hastalığının altta yatan etiyolojisi 189 hastada (%66,5) HBV, 32 hastada (%11,3) hepatit C virüsü (HCV), 11 hastada (%3,9) MASLD, 52 hastada (%18,3) diğer nedenlerdi(234). Bizim yaptığımız çalışmada 48 katılımcının malignite etiyolojilerine bakıldığında %68,8'inin n=33 HBV, %14,6'sını n=7 kriptojenik, %10,4'ünün n=5 HCV, %4,2 'sinin n=2 PVT, %2,1'inin n=1 otoimmün kaynaklı olduğu görüldü.

Caputo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Child-Pugh Sınıfı 157 hastada (%80,9) A ve 30 hastada (%15,6) B idi(232) (226). Hatanaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PNI-yüksek gruptaki hastaların 32'si (%97.0) Child-Pugh A, 1'i (%3.0) Child-Pugh B sınıfında yer alırken; PNI-düşük gruptaki hastaların 120'si (%82.8) Child-Pugh A, 25'i (%17.2) ise Child-Pugh B sınıfındaydı(233). Rimini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Child-Pugh Sınıfı 251 hastada (%88,4) A idi(234). Bizim yaptığımız çalışmada çalışmada PNI-yüksek gruptaki hastaların 24'ü (%100) Child-Pugh A grubunda yer alırken, PNI-düşük gruptaki hastaların 18'i (%75) Child-Pugh A, 6'sı(%25) Child-Pugh B sınıfındaydı.

Analizimizin sonuçları, bu indeksin prognostik rolünü değerlendiren önceki çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızda, cerrahi tedavisi alanların almayanlara göre karşılaştırılması sonucunda, cerrahi alanlarda PNI değerleri arasında sağ kalımla ilişki saptanmadı. Özellikle Chan ve ark. PNI'nin erken evre HSK'de cerrahi rezeksiyondan sonra tümör rekürrensini öngördüğünü bildirmiştir(222). Pinato ve ark. tarafından bildirildiği üzere, lokal-bölgesel veya sistemik tedavi sonrası HSK hastalarının sağkalımı ile de ilişkilidir(235). Ayrıca, on bir çalışmanın meta-analizi, düşük PNI'nin HSK'de kötü bir genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım prognostik faktörü olduğunu, yüksek PNI'nin ise olumlu bir prognostik faktör olduğunu ve daha düşük AFP, daha düşük rekürrens oranları, daha küçük tümör boyutu ve daha erken TNM tümör evresi gibi daha iyi klinik belirteçlerle ilişkili olduğunu kanıtlamıştır(236).

Hatanaka ve arkadaşları'nın çalışmasında, PNI, Sorafenib ile tedavi edilen bir kohorttaki tedavi öncesi faktörler arasında Sorafenib tedavi süresi ve genel sağkalım ile ilişkili önemli bir faktördü(233). Hatanaka ve arkadaşları'nın sonuçlarına uygun olarak hastanemizde yaptığımız çalışmada PNI'nin yaşam süresi üzerindeki prognostik rolünü gösterdik.

Caputo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği kapsamlı araştırmada, ileri evre hepatosellüler karsinom hastalarında PNI'nin klinik önemi değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, PNI'nin sorafenib tedavisi alan hastalarda tedavi süresi ve genel sağkalım üzerindeki etkilerini inceleyerek, bu parametrenin tedavi yanıtını öngörmedeki potansiyel değerini ortaya koymuşlardır. Çalışma sonuçları, yüksek PNI değerlerinin daha uzun tedavi süresi ve daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu göstererek, klinik uygulamada hasta yönetiminde basit ve uygulanabilir bir belirteç olarak PNI'nin kullanılabileceğini düşündürmektedir(232). Caputo ve arkadaşlarının sonuçlarına uygun olarak hastanemizde yaptığımız çalışmada PNI'nin yaşam süresi üzerindeki prognostik rolünü gösterdik.

Caputo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük PNI(<31.3) grupta GS 6.8 ay iken yüksek PNI($\geq$ 31.3) grupta GS 14.8 ay bulunmuştur. Bu çalışmada PNI'nin kesme değeri 31.3 olarak bulunmuştur(232). Hatanaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük PNI(<46.8) GS 9.2 ay iken yüksek PNI($\geq$ 46.8) GS 25.9 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada düşük PNI(<46.8) PS 3.7 ay iken yüksek PNI($\geq$ 46.8) PS 9.6 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PNI'nin kesme değeri 46.8 olarak hesaplanmıştır(233). Pinato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük PNI(<45) GS 6 ay iken yüksek PNI($\geq$ 45) GS 16 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PNI'nin kesme değeri 45 olarak hesaplanmıştır(235). Çalışmamızda düşük PNI(<43.2) grupta GS 9.4 ay iken Yüksek PNI($\geq$ 43.2) grupta GS 25.0 ay idi .Düşük PNI grupta(<43.2) PS 2.8 ay iken Yüksek PNI($\geq$ 43.2) grupta 15.3 ay idi. Çalışmamızda PNI'nin kesme değeri 43.2 olarak hesaplandı.

Hatanaka ve arkadaşlarının çalışmasında PNI düzeylerine göre tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, PNI yüksek grupta tam yanıt %6.7, kısmi yanıt %13.3, stabil hastalık %46.7 ve progresif hastalık %33.3 olarak saptanırken; PNI düşük grupta tam yanıt gözlenmemiş, kısmi yanıt %8.1, stabil hastalık %48.6 ve progresif hastalık %43.2 olarak ortaya koymuşlardır(233). Bizim çalışmamızda ise tedavi yanıtı değerlendirildiğinde hastalık kontrol oranı (kısmi yanıt + stabil hastalık) PNI yüksek grupta (%79.2) PNI düşük gruba (%25.0) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Araştırmamızda, medyan genel sağkalım (GS) süresi yüksek PNI ($\geq$ 43.2) grupta 25.0 ay (%95 GA: 20.0-30.1) iken, düşük PNI(<43.2) grupta bu süre yalnızca 9.4 ay (%95 GA: 6.5 12.2) olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım (PS) süresindeki fark ise daha da belirgindir; yüksek PNI ($\geq$ 43.2) medyan PS 15.3 ay iken, düşük PNI(<43.2) grupta 2.8 ay olarak hesaplanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. Rimini ve arkadaşlarının regorafenib ile tedavi edilen hastalarda bildirdiği sonuçlarda medyan genel sağkalım (GS) süresi yüksek PNI($\geq$ 44.45) grupta 12.8 ay, düşük PNI(<44.45) grupta 7.8 ay bulunmuştur. Rimini ve arkadaşları kendi serilerinde yüksek ve düşük PNI grupları arasında PS açısından anlamlı bir fark saptayamamıştır (234).

PNI'nin Sorafenib alanlar da dahil olmak üzere HSK hastalarının sağkalımını nasıl etkilediğini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülebilir. Öncelikle, serum albümini ve toplam lenfosit sayısının bir kombinasyonu olan PNI, kanserde bağışıklık, inflamasyon ve beslenme arasındaki bağlantıyı ve bunların potansiyel prognostik etkilerini yansıtır. Düşük bir

PNI, hipoalbuminemi ve/veya lenfopeniden kaynaklanabilir. Lenfopeninin rolüyle bağlantılı olarak, T lenfositlerinin immün ve anti-kanser yanıtında ve ayrıca HSK'nin başlangıç, proliferasyon, farklılaşma ve metastaz gibi biyolojik davranışında temel bir rol oynadığı iyi bilinmektedir(215,237) HSK üzerine yapılan önceki çalışmalarda, daha fazla sayıda tümör infiltre eden efektör T lenfositlerinin (TIL'ler) varlığının cerrahi rezeksiyondan sonra daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir(238); sayının azalması ise karaciğer transplantasyonundan sonra daha yüksek tümör rekürrens oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir(239). Benzer sonuçlar, metastatik hastalığı olan hastalarda metastatik olmayanlara göre TIL'lerdeki CD8+T hücrelerinin sayısının daha düşük olduğu(240) ve HSK'deki spesifik T hücre alt kümelerinin yeteneğinin ekstrahepatik metastazı ve prognozu öngörebildiği iddia edilen ileri HSK'de de gözlenmiştir(241,242).

Hipoalbuminemisinin rolü ile bağlantılı olarak, albumin, Karaciğer İtalyan Programı Kanseri (CLIP) skoru(243) veya ALBI derecesi(244) ve diğer birçok evreleme sisteminde spesifik olarak yer alan HSK'de bilinen bir prognostik faktördür.

Bu ortamda, albuminemi üç faktörden özel olarak etkilenebilir:

1. Genellikle altta yatan yaygın sirotik durumla ilişkili karaciğer disfonksiyonu;
2. Kanser kaşeksisi dahil olmak üzere beslenme durumu;
3. Kanserle ilişkili inflamasyon.

Ayrıca, daha düşük albumin seviyelerinin sirozda portal ven trombozu gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(170). Benzer etkilerin mikrovasküler düzeyde meydana gelerek hızlanmış karaciğer disfonksiyonuna yol açıp açmadığı tamamen spekülatif bir hipotez olarak kalmaktadır(245).

Bu araştırmanın temel kısıtlılığı geriye dönük tasarımıdır; bu sebeple tüm klinik değişkenlerin toplanması mümkün olmamış ve çalışma grupları klinik parametreler açısından homojen dağılım göstermemiştir. Diğer bir önemli sınırlama, Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) için evrensel kabul görmüş standart bir eşik değer bulunmamasıdır. Araştırmamızdaki bir diğer dikkate değer kısıtlılık ise Sorafenib tedavisi almayan bir kontrol grubunun bulunmamasıdır; bu durum, indeksin prediktif değerinin tam olarak değerlendirilmesini engellemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Prognostik Nutrisyonel İndeks'in (PNI), beslenme durumu, enflamasyon ve immün yanıtı tek bir göstergede bütünleştiren ve Sorafenib tedavisi uygulanan

HSK'lı hastalarda kullanımı basit bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir. PNI'nin klinik rutinde uygulanabilirliğini destekleyen en önemli özelliklerinden biri, kolay erişilebilir ve ekonomik olmasıdır. Bu avantajları sayesinde günlük tıbbi pratiğe kolaylıkla entegre edilebilir ve HSK hastalarında yürütülecek klinik araştırmaların tasarımında faydalı olabilir.

Çalışmamızda, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde takip edilen 48 HSK hastasında PNI'nin bağımsız bir sağkalım belirteci olduğu gösterilmiştir. Sadece serum albümin düzeyi ve toplam lenfosit sayısından oluşan PNI'nin basitliği, klinik uygulamada kolaylıkla kullanılabilmesini sağlamaktadır.

Prognostik Nutrisyonel İndeksin HSK'lı hastalarda prognostik değerinin altında yatan mekanizmalar, beslenme durumu, immün sistem fonksiyonu ve inflamatuvar yanıt arasındaki karmaşık ilişkiyi yansıtmaktadır. Düşük PNI değerleri, hipoalbüminemi ve/veya lenfopeni ile ilişkili olup, bu durum tümör mikroçevresindeki immün yanıtın zayıflamasına ve hastalık progresyonuna katkıda bulunabilmektedir.

Çalışmamızın geriye dönük tasarımı ve sınırlı hasta sayısı gibi kısıtlılıklarına rağmen, PNI'nin HSK'da önemli bir prognostik belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. PNI'nin kolay hesaplanabilir, ekonomik ve erişilebilir olması, günlük klinik pratikte kullanımını kolaylaştırmaktadır.

Sonuç olarak, PNI'nin HSK'lı hastalarda tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmeye değerli bir araç olduğu düşünülmektedir. Bu basit indeksin klinik rutine entegrasyonu, hasta yönetiminin optimize edilmesine ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine katkı sağlayabilir.

6. KAYNAKÇA

1. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG* [Internet]. 2008 Jul 21 [cited 2025 May 1];14(27):4300. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2731180/>
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 May 1];61(2):69–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296855/>
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* [Internet]. 2001 [cited 2025 May 1];35(3):421–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592607/>
4. Bressac B, Puisieux A, Kew M, Volkmann M, Bozcall S, Bella Mura J, et al. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *The Lancet* [Internet]. 1991 Nov 30 [cited 2025 May 1];338(8779):1356–9. Available from: <https://www.researchwithrutgers.com/en/publications/p53-mutation-in-hepatocellular-carcinoma-after-aflatoxin-exposure>
5. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* [Internet]. 2002 [cited 2025 May 1];17(SUPPL. 4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12534775/>
6. Üniversitesi H, Fakültesi T, Eğitim ve Araştırma Hastanesi İ, Kliniği G, Bölge Eğitim Hastanesi E, Hastalıkları Kliniği İ, et al. Genç yaşta hepatoselüler karsinoma ile prezente olan, hepatit B'ye bağlı iki karaciğer sirozu vakası. *Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2025 May 1];40(1):131–3. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/dicletip/issue/4711/64490>
7. Trevisani F, D'Intino PE, Grazi GL, Caraceni P, Gasbarrini A, Colantoni A, et al. Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients. *Cancer* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2025 May 1];77(11):2223–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8635088/>
8. Krinsky GA, Nguyen MT, Lee VS, Rosen RJ, Goldenberg A, Theise ND, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: Sensitivity of digital subtraction hepatic arteriography with whole liver explant correlation. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2000 [cited 2025 May 1];24(4):628–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10966200/>
9. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and treatment. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 [cited 2025 May 1];122(6):1609–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12016426/>
10. Miller WJ, Baron RL, Dodd GD, Federle MP. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* [Internet]. 1994 [cited 2025 May 1];193(3):645–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7972802/>

11. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: Prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* [Internet]. 2001 [cited 2025 May 1];219(2):445–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323471/>
12. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Del Carmen Avuso M, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* [Internet]. 1999 [cited 2025 May 1];29(1):62–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9862851/>
13. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2025 May 1];44(4):723–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488051/>
14. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Jan;7(1):16–24.
15. G C, M A, C G. Update on new approaches in the management of hepatocellular carcinoma. *Hepat Med* [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 May 1];2:163. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24367214/>
16. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 1];140(9):1537–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24878931/>
17. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Apr 23];156(2):477–491.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367835/>
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2025 Apr 23];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
19. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov [cited 2025 Apr 23];68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
20. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Apr 23];60(5):1767–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24839253/>
21. Cancer Today [Internet]. [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en>
22. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Jun 3 [cited 2025 Apr 23];148(11):820–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519928/>

23. Cancer Tomorrow [Internet]. [cited 2025 Apr 23]. Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=11&single_unit=50000&years=2025
24. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 May 1];69(1):182–236. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628281/>
25. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Jun [cited 2025 Apr 23];132(7):2557–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570226/>
26. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 1993 Feb 15;53(4):790–4.
27. Adloff M, Arnaud JP, Thebault Y, Ollier JC, Schloegel M. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 27];7(2):144–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29201802/>
28. Villanueva A, Luedde T. The transition from inflammation to cancer in the liver. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Apr 27];8(4):89. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6490202/>
29. Leong TYM, Leong ASY. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 27];7(1):5. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2023917/>
30. Safri F, Nguyen R, Zerehpoooshnesfchi S, George J, Qiao L. Heterogeneity of hepatocellular carcinoma: from mechanisms to clinical implications. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jun 15];31(8):1105–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41417-024-00764-w>
31. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];3(12):1683. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5824275/>
32. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in turkey. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 27];46(5):1022–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010705910858>
33. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Apr 27];43(6):1303–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729298/>
34. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 [cited 2025 Apr 27];5(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509946/>

35. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Apr 27];67(2):370–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/>
36. Hepatitis B [Internet]. [cited 2025 Apr 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
37. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Apr 27];36(9):1239–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062182/>
38. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Apr 27];59(4):814–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707367/>
39. Buendia MA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Adv Cancer Res* [Internet]. 1992 [cited 2025 Apr 27];59:167–226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1325733/>
40. Truant R, Antunovic J, Greenblatt J, Prives C, Cromlish JA. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation. *J Virol* [Internet]. 1995 Mar [cited 2025 Apr 27];69(3):1851–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853526/>
41. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2011 May [cited 2025 Apr 27];15(2):223–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689610/>
42. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 27];33(2):97–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749665/>
43. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DYT, Fung J, Wong DKH, Yuen JCH, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Apr 27];50(1):80–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977053/>
44. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jul 18 [cited 2025 Apr 27];347(3):168–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124405/>
45. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer*. 1994 Nov 1;74(9):2442–8.
46. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 27];142(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22333950/>

47. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 27];65(1 Suppl):S2–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641985/>
48. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology* [Internet]. 2011 Apr 11 [cited 2025 Apr 27];8(1):1–10. Available from: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-8-161>
49. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* [Internet]. 2006 Jan [cited 2025 Apr 27];55(1):123–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16344578/>
50. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 27];127(5):1372–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15521006/>
51. Hepatitis C [Internet]. [cited 2025 Apr 27]. Available from: https://www-who-int.translate.google.com/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=tr&_x_tr_hl=tr&_x_tr_pto=tc
52. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, Rosenberg ES, Barranco MA, Hall EW, et al. Estimating Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 2013–2016. *Hepatology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Apr 27];69(3):1020–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398671/>
53. Ecdc. Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA. 2022;
54. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 [cited 2025 Apr 27];136(1):138–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848939/>
55. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 27];142(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537432/>
56. Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2025 Apr 27];372(1732). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893941/>
57. Dastgerdi ES, Herbers U, Tacke F. Molecular and clinical aspects of hepatitis D virus infections. *World J Virol* [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 27];1(3):71. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3782269/>
58. Romeo R. [Role of the hepatitis Delta virus on the pathogenesis of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recent advances]. *Recenti Prog Med*. 2010 Feb;101(2):52–6.
59. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 27];17(11):749–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20723036/>
60. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis

- type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* [Internet]. 2000 [cited 2025 Apr 27];46(3):420–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673308/>
61. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 27];127(5 SUPPL.). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15508102/>
 62. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim KH, Elsharkawy AM, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* [Internet]. 2007 Jul 6 [cited 2025 Apr 27];317(5834):121–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17615358/>
 63. Yip TCF, Chan HLY, Wong VWS, Tse YK, Lam KLY, Wong GLH. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Apr 27];67(5):902–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652084/>
 64. Wild CP, Gong YY. Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis* [Internet]. 2010 Oct 29 [cited 2025 Apr 27];31(1):71–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875698/>
 65. Strosnider H, Azziz-Baumgartner E, Banziger M, Bhat R V., Breiman R, Brune MN, et al. Workgroup Report: Public Health Strategies for Reducing Aflatoxin Exposure in Developing Countries. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Apr 27];114(12):1898. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1764136/>
 66. Are mycotoxins a health hazard in Australia ? 1. Aflatoxins and Fusarium toxins | Request PDF [Internet]. [cited 2025 Apr 27]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/287605784_Are_mycotoxins_a_health_hazard_in_Australia_1_Aflatoxins_and_Fusarium_toxins
 67. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010 Jun [cited 2025 Apr 27];118(6):818–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172840/>
 68. Groopman JD, Kensler TW, Wild CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 27];29:187–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914931/>
 69. Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];286(1):22–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19345001/>
 70. Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Apr 27];26(4):736–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053943/>
 71. Hlady RA, Tiedemann RL, Puszyk W, Zendejas I, Roberts LR, Choi JH, et al. Epigenetic signatures of alcohol abuse and hepatitis infection during human hepatocarcinogenesis. *Oncotarget* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 27];5(19):9425. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4253444/>

72. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Nov 16 [cited 2025 Apr 27];103(22):1686–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22021666/>
73. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2009 Aug 29 [cited 2025 Apr 27];38(6):1497–511. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720726/>
74. Zhao L, Zhang X, Coday M, Garcia DO, Li X, Mossavar-Rahmani Y, et al. Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Liver Cancer and Chronic Liver Disease Mortality. *JAMA* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2025 Apr 27];330(6):537–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37552302/>
75. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Apr 27];55(1):7–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528243/>
76. Jones GS, Graubard BI, Ramirez Y, Liao LM, Huang WY, Alvarez CS, et al. Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: A pooled analysis. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Apr 27];79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35728406/>
77. Orzi LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Apr 27];20(2):283–292.e10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965578/>
78. David D, Raghavendran A, Goel A, Bharath Kumar C, Kodiatte TA, Burad D, et al. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease are common in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma in India. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Apr 27];36(5):373–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975595/>
79. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):110–7.
80. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Apr 27];48(7):696–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136293/>
81. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Apr 27];94(3):311–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22079683/>
82. Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med*. 1986 Oct;61(234):945–55.

83. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 27];126(2):460–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762783/>
84. Pandey A, Forte V, Abdallah M, Alickaj A, Mahmud S, Asad S, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 Apr 27];166(17):187–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000944/>
85. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Apr 27];28(2):109–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21898753/>
86. Li X, Wang X, Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 27];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379799/>
87. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics* [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Apr 27];13(2):106–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556749/>
88. Khoury MJ., Little Julian, Burke Wylie. Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 27];2(2):A29. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1327723/>
89. Adams PC. The natural history of untreated HFE-related hemochromatosis. *Acta Haematol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 Apr 27];122(2–3):134–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19907150/>
90. Vanclooster A, Wollersheim H, Vanhaecht K, Swinkels D, Aertgeerts B, Cassiman D. Key-interventions derived from three evidence based guidelines for management and follow-up of patients with HFE haemochromatosis. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 Oct 13 [cited 2025 Apr 27];16(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733158/>
91. Waalen J, Felitti VJ, Gelbart T, Beutler E. Response: Screening for treatable disease is better than just screening for hemochromatosis. *Blood* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2025 Apr 27];111(7):3897–3897. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-01-132977>
92. Ferenci P, Czlonkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2025 Apr 27];56(3):671–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22340672/>
93. Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson’s disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 [cited 2025 Apr 27];132(4):1294–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433323/>
94. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson’s disease in preschool-aged children. *J Pediatr* [Internet]. 2000 [cited 2025 Apr 27];137(5):719–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060541/>

95. Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Norlinder H, Westermarck K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *QJM* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2025 Apr 27];96(9):657–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12925721/>
96. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Apr 27];157(3):705–719.e18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121167/>
97. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Apr 27];168(7):818–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522813/>
98. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976 Jun 10;294(24):1316–21.
99. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 27];63(12):1091–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18682522/>
100. Borzio M, Bruno S, Roncalli M, Colloredo Mels G, Ramella G, Borzio F, et al. Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. *Gastroenterology* [Internet]. 1995 [cited 2025 Apr 27];108(3):812–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7875483/>
101. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Sep 22 [cited 2025 Apr 27];365(12):1118–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992124/>
102. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2025 Apr 27];48(1):137–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537177/>
103. Sung JJY, Tsoi KKF, Wong VWS, Li KCT, Chan HLY. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 Nov [cited 2025 Apr 27];28(9):1067–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657133/>
104. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 27];144(2):323–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063971/>
105. Friedman GD, Achacoso N, Fireman B, Habel LA. Statins and Reduced Risk of Liver Cancer: Evidence for Confounding. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Apr 27];108(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381455/>
106. Kaplan DE, Serper MA, Mehta R, Fox R, John B, Aytaman A, et al. Effects of Hypercholesterolemia and Statin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Apr 27];156(6):1693–1706.e12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660733/>

107. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated with a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans with Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Apr 27];150(2):430-440.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484707/>
108. Memel ZN, Arvind A, Moninuola O, Philpotts L, Chung RT, Corey KE, et al. Aspirin Use Is Associated with a Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatol Commun* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Apr 27];5(1):133–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437907/>
109. Tan RZH, Lockart I, Abdel Shaheed C, Danta M. Systematic review with meta-analysis: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet therapy on the incidence and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Apr 27];54(4):356–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247393/>
110. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2025 Apr 27];382(11):1018–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160663/>
111. Petrick JL, Sahasrabudde V V., Chan AT, Alavanja MC, Beane-Freeman LE, Buring JE, et al. Nsaid use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The liver cancer pooling project. *Cancer Prevention Research* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];8(12):1156–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391917/>
112. Ricciotti E, Wangenstein KJ, FitzGerald GA. Aspirin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2025 Apr 27];81(14):3751–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893087/>
113. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, Chong DQ, Giovannucci EL, Fuchs CS, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];4(12):1683–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286235/>
114. Chen HH, Lin MC, Muo CH, Yeh SY, Sung FC, Kao CH. Combination Therapy of Metformin and Statin May Decrease Hepatocellular Carcinoma among Diabetic Patients in Asia. *Medicine (United States)* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Apr 27];94(24). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091447/>
115. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver International* [Internet]. 2010 May [cited 2025 Apr 27];30(5):750–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20331505/>
116. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2025 Apr 27];116(8):1938–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20166205/>
117. Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver International* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Apr 27];38(11):2018–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956875/>

118. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Apr 27];108(6):881–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381014/>
119. Loftfield E, Rothwell JA, Sinha R, Keski-Rahkonen P, Robinot N, Albanes D, et al. Prospective investigation of serum metabolites, coffee drinking, liver cancer incidence, and liver disease mortality. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 27];112(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31168595/>
120. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 27];26(5):368–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111112/>
121. Fedirko V, Trichopolou A, Bamia C, Duarte-Salles T, Trepo E, Aleksandrova K, et al. Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Annals of Oncology* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 27];24(8):2166–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670094/>
122. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 27];142(7):1468–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342990/>
123. Luo J, Yang Y, Liu J, Lu K, Tang Z, Liu P, et al. Systematic review with meta-analysis: Meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 27];39(9):913–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24588342/>
124. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, Abnet CC, Park Y, Hollenbeck AR, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010 Sep 8 [cited 2025 Apr 27];102(17):1354–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729477/>
125. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Aleksandrova K, Fedirko V, Trichopoulos D, et al. Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre, European cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 31 [cited 2025 Apr 27];112(7):1273–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742480/>
126. Yang Y, Zhang D, Feng N, Chen G, Liu J, Chen G, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Apr 27];147(5):1031–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127680/>
127. Zhang W, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Ji BT, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: A report from two cohort studies in China. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2012 Aug 8 [cited 2025 Apr 27];104(15):1173–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811438/>
128. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, Jochem C, Jenab M, Gunter MJ, et al. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: A multinational

- cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Apr 27];70(5):885–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582978/>
129. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol*. 1994 Feb;89(2):184–8.
 130. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, Cochran CS, Perdue JF, Rechler MM, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia: Assessment by a positron emission tomography. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1992 [cited 2025 Apr 27];89(6):1958–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1318326/>
 131. Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H, Harada M, Shakado S, Mimura Y, et al. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence. *Hepatology*. 1993 Dec;18(6):1357–62.
 132. Yen T -C, Hwang S -J, Wang C -C, Lee S -D, Yen S -H. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver* [Internet]. 1993 [cited 2025 Apr 27];13(6):311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8295494/>
 133. Steiner E, Velt P, Gutierrez O, Schwartz S, Chey W. Hepatocellular Carcinoma Presenting With Intractable Diarrhea: A Radiologic-Pathologic Correlation. *Archives of Surgery* [Internet]. 1986 [cited 2025 Apr 27];121(7):849–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3013124/>
 134. Dogra S, Jindal R. Cutaneous Manifestations of Common Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2011 [cited 2025 Apr 27];1(3):177–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25755383/>
 135. Kangin M, Turhanoglu M, Gulsun S, Cakabay B. Seroprevalence of Hepatitis B and C among Children in Endemic Areas of Turkey. *Hepat Mon*. 2010;10(1):36–41.
 136. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2025 Apr 27];52(SUPPL. 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692148/>
 137. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 27];5(1):109–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11218910/>
 138. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, Siu DYW, Chan MHM, Lau WY, et al. Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 27];16(4):366–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980880/>
 139. El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. *Eur J Cancer* [Internet]. 2010 May [cited 2025 Apr 27];46(8):1317–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185298/>
 140. Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu Y, Long Z, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein- producing gastric cancers: Analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2025 Apr 27];102(3):249–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20740583/>
 141. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine- needle biopsy. *Hepatology*

- [Internet]. 1999 [cited 2025 Apr 27];30(4):889–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498639/>
142. Zhou J, Yu L, Gao X, Hu J, Wang J, Dai Z, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2011 Dec 20 [cited 2025 May 1];29(36):4781–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105822/>
 143. Borel F, Konstantinova P, Jansen PLM. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 May 1];56(6):1371–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314424/>
 144. Kisiel JB, Dukek BA, V.S.R. Kanipakam R, Ghaz HM, Yab TC, Berger CK, et al. Hepatocellular Carcinoma Detection by Plasma Methylated DNA: Discovery, Phase I Pilot, and Phase II Clinical Validation. *Hepatology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 May 1];69(3):1180–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168613/>
 145. Felden J von, Craig AJ, Villanueva A. Role of circulating tumor DNA to help decision-making in hepatocellular carcinoma. *Oncoscience* [Internet]. 2018 Aug 22 [cited 2025 May 1];5(7–8):209–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234139/>
 146. Chen VL, Xu D, Wicha MS, Lok AS, Parikh ND. Utility of Liquid Biopsy Analysis in Detection of Hepatocellular Carcinoma, Determination of Prognosis, and Disease Monitoring: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 May 1];18(13):2879–2902.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289533/>
 147. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* (1979) [Internet]. 2018 Feb 23 [cited 2025 May 1];359(6378):926–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348365/>
 148. Ahn JC, Teng PC, Chen PJ, Posadas E, Tseng HR, Lu SC, et al. Detection of Circulating Tumor Cells and Their Implications as a Biomarker for Diagnosis, Prognostication, and Therapeutic Monitoring in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 1];73(1):422–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017145/>
 149. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 May 1];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479224/>
 150. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2025 May 1];380(15):1450–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970190/>
 151. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 1];157(1):54–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986389/>
 152. Ducreux M, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T, Berlin J, Cervantes A, de Baere T, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona,

2022. ESMO Open [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 May 1];8(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37263081/>
153. Kim E, Viatour P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. *Exp Mol Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 May 1];52(12):1898–907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268834/>
 154. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 May 1];154(6):1706–1718.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425931/>
 155. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2025 May 1];391(10127):1301–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307467/>
 156. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 May 1];101:72–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571804/>
 157. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 May 1];68(2):723–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624699/>
 158. Kim K, Kim SJ. Diagnostic test accuracies of F-18 FDG PET/CT for prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Clin Imaging* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 May 1];79:251–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34157501/>
 159. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 1];76(3):681–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801630/>
 160. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging . *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar [cited 2025 May 1];67(2):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
 161. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* [Internet]. 2005 [cited 2025 May 1];41(4):707–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795889/>
 162. Yun KC, Jin WC, Jae KK, Yong SA, Mi YK, Yoon OP, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2025 May 1];112(2):352–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18008352/>

163. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: Expert consensus statement. *HPB* [Internet]. 2010 [cited 2025 May 1];12(5):289–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590901/>
164. Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: Complex and confusing. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 1];146(7):1599–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780213/>
165. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Su CW, Huang YH, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 May 1];64(3):601–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551516/>
166. 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* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 1];78(6):1922–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37199193/>
167. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2016 Apr 14 [cited 2025 May 1];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158749/>
168. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 May 10];62(2):440–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25678263/>
169. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 May 1];66(2):338–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677714/>
170. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach - The albi grade. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Feb 20 [cited 2025 May 1];33(6):550–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512453/>
171. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: Results from two Western centers. *Hepatology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 May 1];57(4):1426–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22576353/>
172. Ivanics T, Murillo Perez CF, Claasen MPAW, Patel MS, Morgenshtern G, Erdman L, et al. Dynamic risk profiling of HCC recurrence after curative intent liver resection. *Hepatology* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 May 1];76(5):1291–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35178739/>
173. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Jan [cited 2025 May 1];245(1):36–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17197963/>

174. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2025 May 1];16(13):1344–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361969/>
175. Samuel M, Chow PKH, Shih-Yen EC, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2009 [cited 2025 May 1];2009(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160192/>
176. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 May 1];148(7):1383-1391.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747273/>
177. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of Hepatocellular Cancer after Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Ann Surg* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 May 1];261(5):947–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25010665/>
178. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 May 1];63(3):839–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567038/>
179. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1996 Mar 14 [cited 2025 May 1];334(11):693–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594428/>
180. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, Halazun K, Agopian VG, Yao F, et al. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 May 1];157(9):779–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35857294/>
181. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 May 1];7(11):2587–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17868066/>
182. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2008 Dec [cited 2025 May 1];8(12):2547–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19032223/>
183. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 1];154(1):128–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28989060/>

184. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 1];67(1):381–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859222/>
185. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 May 1];61(6):1968–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25689978/>
186. Assalino M, Terraz S, Grat M, Lai Q, Vachharajani N, Gringeri E, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion – a multi-center retrospective cohort study. *Transplant International* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 May 1];33(5):567–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994238/>
187. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zölke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with Hepatocellular carcinoma: A randomized, Multicenter, open-label phase 3 Trial. *Transplantation* [Internet]. 2016 [cited 2025 May 1];100(1):116–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555945/>
188. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 May 1];11(4):317–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620797/>
189. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 May 2];59(2):300–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23603669/>
190. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Mar [cited 2025 May 2];243(3):321–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495695/>
191. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, et al. Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver Cancer* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2025 May 2];11(3):209–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35949295/>
192. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 2];104(13):1775–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091283/>
193. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* [Internet]. 2022 Oct 15 [cited 2025 May 1];400(10360):1345–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084663/>
194. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc JF, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A

- randomized phase III trial. *Hepatology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 May 1];60(5):1697–707. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24996197/>
195. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 May 1];2(8):565–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648803/>
 196. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 May 1];74(5):2342–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739462/>
 197. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 1];140(2):497–507.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21044630/>
 198. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 1];18(12):1624–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107679/>
 199. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 Jul 24 [cited 2025 May 1];359(4):378–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650514/>
 200. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. Search: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Feb 20 [cited 2025 May 1];33(6):559–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547503/>
 201. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RTP, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2025 May 1];31(28):3517–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980084/>
 202. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Nov 10 [cited 2025 May 1];31(32):4067–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081937/>
 203. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Jul 2 [cited 2025 May 1];312(1):57–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058218/>

204. Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, Kaubisch A, Niedzwiecki D, Posey J, et al. Assessment of Treatment with Sorafenib Plus Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 May 1];5(11):1582–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486832/>
205. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* [Internet]. 2018 Mar 24 [cited 2025 May 10];391(10126):1163–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433850/>
206. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2017 Jan 7 [cited 2025 May 1];389(10064):56–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932229/>
207. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2025 May 1];379(1):54–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972759/>
208. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 May 1];20(2):282–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665869/>
209. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2025 May 1];382(20):1894–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402160/>
210. Zhou J, Sun H, Wang Z, Cong W, Wang J, Zeng M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 May 1];9(6):682–720. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442540/>
211. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 May 1];75(4):960–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34256065/>
212. Vogel A, Martinelli E, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 May 1];32(6):801–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716105/>
213. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM evidence* [Internet]. 2022 Jul 26 [cited 2025 May 1];1(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38319892/>

214. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 May 1];76(4):1000–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35313048/>
215. Lencioni R, Llovet JM. Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2010 [cited 2025 May 1];30(1):52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175033/>
216. Bekmez ET, Sağlık A:, Üniversitesi B, Eğitim D, Hastanesi A, Onkoloji T, et al. Küçük Hücreli Akciğer Kanseriinde Prognostik Nutrisyonel İndeksin Prognoz Üzerine Etkisi: Tek merkez deneyimi. *Namık Kemal Tıp Dergisi* [Internet]. 2020 Aug 23 [cited 2025 May 1];8(2):158–62. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/nkmj/issue/56143/758365>
217. Yuwen P, Chen W, Lv H, Feng C, Li Y, Zhang T, et al. Albumin and surgical site infection risk in orthopaedics: A meta-analysis. *BMC Surg* [Internet]. 2017 Jan 16 [cited 2025 May 1];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093079/>
218. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2010 [cited 2025 May 1];21(2):223–30. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2010/02000/reassessment_of_albumin_as_a_nutritional_marker_in.8.aspx
219. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the immune system: A complicated tango. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 May 1];12(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32204518/>
220. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2005 [cited 2025 May 1];115(6):1119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940121/>
221. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* [Internet]. 2011 Jun 16 [cited 2025 May 1];474(7351):327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677749/>
222. Chan AWH, Chan SL, Wong GLH, Wong VWS, Chong CCN, Lai PBS, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Tumor Recurrence of Very Early/Early Stage Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 May 1];22(13):4138–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801356/>
223. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'reilly DSJ, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 Nov [cited 2025 May 1];47(17):2633–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21724383/>
224. HO D, CG M, RJ M, PR T, AS L, A M, et al. Survival after Postoperative Combination Treatment of Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1986 Nov 13 [cited 2025 May 1];315(20):1294–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3773947/>

225. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, Christensen B, Whelan R, Hyder J, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2025 May 1];27(22):3671–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564531/>
226. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 May 1];67(5):999–1008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687477/>
227. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: The impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Nov [cited 2025 May 1];34(10):1193–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21958438/>
228. Diaz-Beveridge R, Bruixola G, Lorente D, Caballero J, Rodrigo E, Segura, et al. An internally validated new clinical and inflammation-based prognostic score for patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 May 1];20(3):322–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801777/>
229. Labeur TA, Van Vugt JLA, Ten Cate DWG, Takkenberg RB, Ijzermans JNM, Groot Koerkamp B, et al. Body Composition Is an Independent Predictor of Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Liver Cancer* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 1];8(4):255–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602369/>
230. Labeur TA, Berhane S, Edeline J, Blanc JF, Bettinger D, Meyer T, et al. Improved survival prediction and comparison of prognostic models for patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Liver International* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 1];40(1):215–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579990/>
231. Berhane S, Fox R, García-Fiñana M, Cucchetti A, Johnson P. Using prognostic and predictive clinical features to make personalised survival prediction in advanced hepatocellular carcinoma patients undergoing sorafenib treatment. *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Jul 16 [cited 2025 May 1];121(2):117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182766/>
232. Caputo F, Dadduzio V, Tovoli F, Bertolini G, Cabibbo G, Cerma K, et al. The role of PNI to predict survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with Sorafenib. *PLoS One* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 May 1];15(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379785/>
233. Hatanaka T, Kakizaki S, Uehara D, Nagashima T, Ueno T, Namikawa M, et al. Impact of the prognostic nutritional index on the survival of Japanese patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: A multicenter retrospective study. *Internal Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2025 May 1];58(13):1835–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918170/>
234. Rimini M, Yoo C, Lonardi S, Masi G, Piscaglia F, Kim HD, et al. Role of the prognostic nutritional index in predicting survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with regorafenib. *Hepatology Research* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 May 1];51(7):796–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34005839/>

235. Pinato DJ, North B V., Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: The prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Apr 10 [cited 2025 May 1];106(8):1439–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433965/>
236. Wang Z, Wang J, Wang P. The prognostic value of prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma patients: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 1];13(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312295/>
237. Gardini AC, Faloppi L, Aprile G, Brunetti O, Caparello C, Corbelli J, et al. Multicenter prospective study of angiogenesis polymorphism validation in HCC patients treated with sorafenib. An INNOVATE study protocol. *Tumori* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 1];104(6):476–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739298/>
238. Unitt E, Marshall A, Gelson W, Rushbrook SM, Davies S, Vowler SL, et al. Tumour lymphocytic infiltrate and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2025 May 1];45(2):246–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16580084/>
239. Mano Y, Aishima S, Fujita N, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, et al. Tumor-associated macrophage promotes tumor progression via STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology* [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 May 1];80(3):146–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364389/>
240. Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology* [Internet]. 1998 [cited 2025 May 1];27(2):407–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462638/>
241. Guo CL, Yang HC, Yang XH, Cheng W, Dong TX, Zhu WJ, et al. Associations between infiltrating lymphocyte subsets and hepatocellular Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2012 [cited 2025 May 1];13(11):5909–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23317279/>
242. Gao Q, Zhou J, Wang XY, Qiu SJ, Song K, Huang XW, et al. Infiltrating memory/senescent T cell ratio predicts extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 May 1];19(2):455–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792513/>
243. Budhu A, Forgues M, Ye QH, Jia HL, He P, Zanetti KA, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. *Cancer Cell* [Internet]. 2006 [cited 2025 May 1];10(2):99–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904609/>
244. Manghisi G, Elba S, Mossa A, Giorgio A, Aloisio V, Perrotta A, et al. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* [Internet]. 1998 [cited 2025 May 1];28(3):751–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731568/>
245. Basili S, Carnevale R, Nocella C, Bartimoccia S, Raparelli V, Talerico G, et al. Serum Albumin Is Inversely Associated With Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Hepatol*

Commun [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 May 1];3(4):504–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30976741/>

