

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

KARACİĞERİNDE SEBEBİ BİLİNMEYEN KİTLE TANISIYLA
GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN OLGULARIN PROSPEKTİF İZLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ERGÜL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elmas KASAP

Manisa, 2015

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinin en önemli kademesi olan ve meslek hayatımın bundan sonraki kısmını yönlendirecek uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Çalışmalarım sırasında öneri ve yardımlarıyla tezimin oluşmasını sağlayan, engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Elmas Kasap'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kendilerini daima örnek alacağım tüm değerli hocalarıma,

Bu süreçteki her anımı paylaştığım, keyifle çalışmama vesile olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Fatma ERGÜL

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğerin Embriyolojisi.....	3
2.2. Karaciğerin Histolojisi.....	4
2.3. Karaciğer Anatomisi.....	5
2.4. Karaciğerin Fizyolojisi.....	9
2.5. Karaciğerde Kitle Oluşturan Lezyonlar.....	10
2.5.1. Karaciğerin Benign Kitleleri.....	12
2.5.1.1. Konjenital.....	12
2.5.1.2. Neoplastik.....	14
2.5.1.3. İnflamatuvar.....	18
2.5.2. Karaciğerin Primer Malign Kitleleri.....	21
2.5.2.1. Hepatosellüler Karsinom.....	21
2.5.2.2. Kolanjiosellüler Karsinom.....	31
2.5.3. Karaciğerin Metastatik Kitleleri.....	33
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
IV. BULGULAR.....	37
V. TARTIŞMA.....	58
VI. SONUÇLAR.....	70
VII. ÖZET.....	72
VIII. İNGİLİZCE ÖZET.....	74
IX. KAYNAKLAR.....	76

KISALTMALAR

FNH: Fokal nodüler hiperplazi

HCC: Hepatosellüler karsinom

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PKH: Polikistik hastalık

OK: Oral kontraseptif

AFP: Alfa- fetoprotein

PAIR: Perkütan aspirasyon injeksiyon reaspirasyo

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

ACE: Anjiotensin converting enzim

CEA: Karsinoembriyonik antijen

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

RF: Radyofrekans ablasyon

TAKE: Transarteryel kemoembolizasyon

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

PTK: Perkütan transhepatik kolanjiografi

EUS: Endoskopik ultrasonografi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

VKI: Vücut kitle indeksi

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

GPS: Glasgow prognostic scor

CRP: C- reaktiv protein

BMI: Body mass index

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Child-Pugh sınıflaması.....	27
Tablo 2. Okuda klassifikasyonu.....	27
Tablo 3. CLIP skortlama sistemi.....	28
Tablo 4. Perihiler kolanjiokarsinomların Bismuth-Corlette sınıflandırması.....	31
Tablo 5. Karaciğerde kiteleri olan hastaların cinsiyet ve sonuçlara (sağ, ex) göre dağılımı.....	37
Tablo 6. Karaciğerde benign kitlesi olan olguların hasta, kitle ve izlem sürelerine göre dağılımları.....	38
Tablo 7. Karaciğerde malign kitlesi olan olguların hasta, kitle özelliklerine ve izlem süresine göre dağılımları.....	39
Tablo 8. Karaciğerde metastatik kitleleri olan olguların cinsiyet ve sonuçlarına (sağ, ex) göre dağılımları.....	40
Tablo 9. Karaciğerde kitlesi olanlarda prognostik faktörlerin sağkalım ve süresine göre dağılımları.....	57
Tablo 10. GPS (Glasgow Prognostic score).....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Karaciğerin anterior ve posterior anatomik görüntüsü.....	6
Şekil 2.	Couinaud sınıflamasına göre karaciğerin segmental dağılımı.....	7
Şekil 3.	BCLC klasifikasyonu ve tedavi şeması.....	29
Şekil 4.	Karaciğerin malign kitlelerinde tümör orjiniin sağkalım ile ilişkisi.....	41
Şekil 5.	Karaciğerde kitle olan olguların cinsiyetin sağkalım ile ilişkisi.....	42
Şekil 6.	Karaciğerde kitle olan olguların sigara kullanımının sağkalım ile ilişkisi.....	43
Şekil 7.	Karaciğerin malign kitlelerinde vki - sağkalım ilişkisi.....	44
Şekil 8.	Karaciğerin malign kitlelerinde kitle sayısı - sağkalım ilişkisi.....	45
Şekil 9.	Karaciğerde kitle olan olguların kitle boyutu - sağkalım ilişkisi.....	46
Şekil 10.	Karaciğerin malign kitlelerinde portal trombüs varlığı - sağkalım ilişkisi.....	47
Şekil 11.	Karaciğerin malign kitlelerinde albumin değeri - sağkalım ilişkisi.....	48
Şekil 12.	Karaciğerin malign kitlelerinde total bilirubin değeri – sağkalım ilişkisi.....	49
Şekil 13.	Karaciğerin malign kitlelerinde GPS - sağkalım ilişkisi.....	50
Şekil 14.	Karaciğerin malign kitlelerinde CRP değeri - sağkalım ilişkisi.....	51
Şekil 15.	Karaciğerin malign kitlelerinde CRP/albumin oranı- sağkalım ilişkisi.....	52
Şekil 16.	Karaciğerin malign kitlelerinde plt/lenfosit oranı - sağkalım ilişkisi.....	53

Şekil 17. Karaciğerin malign kitlelerinde nötrofil/lenfosit oranı - sağkalım ilişkisi.....	54
Şekil 18. Karaciğerin malign kitlelerinde CA 19-9 değeri - sağkalım ilişkisi.....	55
Şekil 19. Karaciğerin malign kitlelerinde CEA değeri - sağkalım ilişkisi.....	56

I. GİRİŞ

Karaciğerde çeşitli yöntemlerle saptanan kitle lezyonlarının, öncelikle benign-malign ayrımının yapılması gerekmektedir. Çünkü hem tedavileri, hem de prognoz ve sağkalımları birbirinden çok farklıdır. Genel popülasyonda benign karaciğer lezyonlarının görülme sıklığı %20'leri aşmaktadır. Benign fokal lezyonların çoğu asemptomatiktir ve başka nedenler ile yapılan görüntüleme işlemleri sırasında tesadüfen saptanırlar (1). Karaciğerin en sık benign kistik lezyonu basit kist iken, en sık vasküler benign tümörü hemanjiom ve en sık vasküler olmayan benign tümörü ise fokal nodüler hiperplazidir. Benign karaciğer lezyonlarının pek çoğu asemptomatik olarak kalırlar, büyümmezler, tedavi ve takip gerektirmezler (2).

Karaciğerde malign karakterli bir lezyon tesbit edildiğinde ise, bunun primer mi yoksa metastatik bir lezyon mu olduğunun belirlenmesi gerekir. Karaciğerin en sık primer malign tümörü hepatosellüler karsinomdur. Kansere ölümlerinde akciğer ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer alır (3-5). Medyan sağkalım yaklaşık 6 ile 20 aydır (6).

Kolanjiyosellüler karsinom, ikinci en sık görülen primer karaciğer kanseridir ve primer karaciğer kanserlerinin %10-15'ini oluşturur (7-9). Kolanjiyosellüler karsinomlarda tüm evreler dahil edildiğinde 5 yıllık sağkalım %5-10'dur.

Lenf nodlarından sonra metastatik lezyonların en sık görüldüğü organ karaciğerdir (10). Karaciğerin en sık görülen malign tümörü metastazdır ve primer tümörlerden 20 kat fazla görülmektedir (11). Karaciğer metastazlarının sayısı, büyüklükleri, lokalizasyonu primer tümörün hem prognozunu hem de tedavi yöntemini belirlemede çok önemlidir.

Karaciğerin malign kitlelerinde sağkalımı etkileyen hastaya, tümöre ve vücudun tümöre verdiği inflamatuvar yanıtı ait çeşitli prognostik faktörler vardır. Bu faktörlerler sayesinde karaciğerde malign kitlesi olan olguların prognozu ve sağkalımı hakkında bir öngörü oluşabilmektedir.

Bizim çalışmamızda Kasım 2012-Ağustos 2015 tarihleri arasında hastanemiz Gastroenteroloji polikliniğine karaciğerinde sebebi bilinmeyen kitle tanısıyla başvuran hastaların, tanı alan ve alamayan tüm olguların prospektif izlenmesi; surveyin belirlenmesi; ayrıca sağkalıma etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer gebeliğin 3. ile 4. haftasında, ön bağırsağın distal kısmını döşeyen endodermden divertikül olarak ortaya çıkar (12). Karaciğer divertikülü kraniyal yönde proliferen olan karaciğer kordonlarına, kaudal yönde de safra kesesi ve ekstrahepatik safra duktuslarına diferansiye olur. Epiteyal karaciğer hücrelerinin anastomoz yapan kordonları septum transversumun mezankimi içine doğru büyür. Sonraları içinde bulundukları mezankim tarafından lobulus denilen ufak topluluklar şeklinde sınırlandırılırlar. Bu lobulusların etrafında portal dolaşıma ait ufak venler, ortasında ise toplayıcı venler aracılığıyla v. hepatica'ya dökülen v. centralis oluşmaktadır. Karaciğer kordonları gebeliğin 5. haftasında dışarı doğru uzanırken, septum transversumun dış hudutlarındaki vitellin venlerinden bir kapiller pleksus da karşı yönde uzanarak karaciğer kordonlarının içine nüfuz eder ve primitif karaciğer sinüzoidlerini oluşturur.

Safra kanalikülleri, ilk olarak 6 haftalık embriyoda hepatoblastlar arasında hücreler arası boşluklar olarak görülür. İntrahepatik safra duktusları ise 8. gebelik haftasında hilustan gelişmeye başlar ve periferen doğru ilerler. İntrahepatik duktuslar portal ven dallarını çevreleyen mezankim dokusu ile temas halindeki primitif karaciğer kordonlarından köken alır. Portal ven çevresindeki mezankim dokusu ile doğrudan temas halindeki bu hepatoblast tabakasındaki hücreler safra duktusu hücresi tipinde hücrelere dönüşürler ve bu tabaka duktal plağı oluşturur. Gebeliğin 12. haftası civarında duktal plak duplike olur (ikinci bir tabaka da safra duktusu epitel hücrelerine dönüşür) ve portal alan ile onu çevreleyen mezankim etrafında bir yarı oluşumuna neden olur. Bu duktal plak remodelling olur, üzerinde tubül şeklinde gelişen yapılar oluşur. Bu tubüllerden biri safra duktusu olarak portal alanın ortasına doğru ilerlerken duktal plağın diğer kısımları apoptoza uğrayarak geriler. İntrahepatik duktusların hilustan başlayan bu gelişim sürecinde, sağ ve sol ana duktuslar gebeliğin 12. haftasında, bunlardan periferen doğru ilerleyen 2.

ve 3. kuşak duktuslar ise 17. ve 25. haftalar arasında gelişirler. Gebeliğin 35. haftası itibarıyla portal alanların çoğunda şekillenmiş bir safra duktusu izlenmekle birlikte özellikle periferde kesintili duktal plak yapıları bazı portal alanlarda izlenir. Portal alanlarda hepatik arter dallarının ortaya çıkışı duktal plak aşamasında gerçekleşir.

2.2. Karaciğerin Histolojisi

Karaciger, glisson kapsülü denilen fibröz bir tabaka ile örtülmüştür. Bu tabaka karaciger içerisine girerek küçük lobüllere ayırır. Karaciger lobülleri longitudinal kesitlerde poligonal şekilde görülür. Lobüllerin yüksekliği yaklaşık 2 mm'dir. Karaciğer lobülleri hepatik venlere oradan da vena cava'ya boşalan bir santral venden ve etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plaklardan oluşmaktadır. Lobüllerin birbiri ile temas ettiği yerlerde geniş üçgen şeklinde bağ dokusu sahaları bulunur. Buraya 'Porta Mesafesi' denir. Burada arter, ven ve safra kanalı beraber seyreder (portal triad).

Lobülusun venlerine karaciğer sinüzoidleri denilmektedir. Sinüzoidlerin duvarlarında retiküloendotelial sistemin unsurları olan endotel ve kupffer hücreleri vardır. Hücrelerin meydana getirdiği dizelerde sinüzoidler arasında ince kapiller aralık (Disse Mesafesi) vardır. Bu aralıkta ito hücreleri bulunmaktadır (13). Endotelin büyük porları nedeniyle plazmadaki maddeler serbestçe disse aralığına geçebilir. İnterlobüler septumlarda ayrıca bol miktarda terminal lenf damarları da bulunur. Disse aralığı doğrudan bu lenfatiklere bağlandığından bu aralardaki sıvının fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır.

Komşu hücreler arasında bulunan küçük safra kanalcıkları, komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmelerden kaynaklanan safra kanallarına dökülür. Terminal safra kanalları da lobüller arasındaki septumlardan başlamaktadır.

Portal venüllere kan, portal venlerden gelir. Venüllerden kan, hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı hepatik sinüzoidlere, oradan da

santral vene dökülür. Böylece karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kana maruz kalırlar. İnterlobüler septumlarda hepatik arterioller de bulunur. Bu arterioller septalı dokuların arteriyel kanını sağlarlar ve çoğunlukla interlobüler septadan hepatik sinüzoidlere boşalırlar.

2.3. Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer, vücuttaki en büyük organ ve salgı bezidir. Vücut ağırlığının yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Kraniokaudal en geniş boyutu yaklaşık 13,5 cm'dir. Sağ diyafragma altında, karın boşluğunun sağ üst kadranda bulunur. Büyük kısmı göğüs kafesi ile korunmaktadır (14). Karaciğerin konveks üst yüzüne 'facies diyafragmatica' adı verilir. Facies visceralis özefagusun pars abdominalis'i, mide, duodenum, flexura coli dextra, sağ renal, glandula suprarenalis dextra ve safra kesesi ile temas halindedir (15).

Karaciğerin Peritoneal Bağları

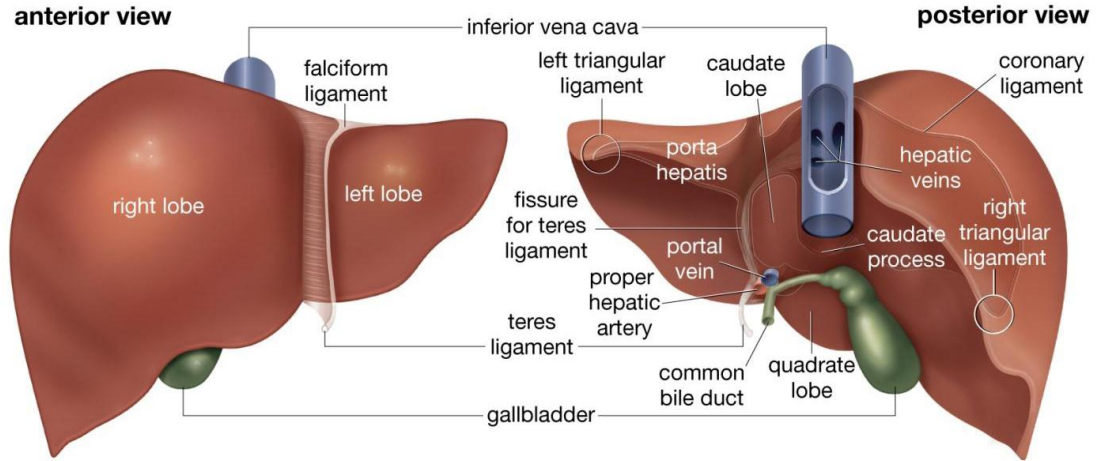
İki tabakalı bir periton katlantısı olan lig. falciforme, umbilicustan karaciğere doğru yukarıya uzanır. Bu bağ v. umbilicalis'in artığı olan lig. teres hepatisi içeren kenara sahiptir. Lig. falciforme önce karaciğerin ön, sonra üst yüzünde ilerler ve iki yaprağa ayrılır. Sağ yaprak lig. coronarium'un üst yaprağını oluşturur; sol yaprak ise lig. triangulare sinistrum'un üst yaprağını oluşturur. Lig. coronarium'un sağ parçası lig. triangulare dextrum olarak bilinir. Lig. coronarium'u oluşturan periton yapraklarının peritondan yoksun bir karaciğer bölümü (area nuda) bırakarak birbirinden ayrılır.

Lig. teres hepatis, karaciğerin facies visceralisi üzerindeki bir yarık içinden geçer ve porta hepatis'de bulunan v. porta hepatis'in r. sinisteri'ne bağlanır. Ductus venosus'un artığı fibröz bir band olan lig. venosum, v. porta hepatis'in r. sinisteri'ne tutunur. Fetusta oksijenlenmiş kan v. umbilicalis içinde (lig. teres hepatis) karaciğere getirilir. Kanın büyük kısmı ductus venosus içinde (lig. venosum) karaciğere uğrar ve v. cava inferior'a katılır. Doğumda v. umbilicalis ve ductus venosus kapanarak fibröz bir bant halini alır.

Omentum minus, porta hepatis ve fissura ligamenti venosi'nin kenarlarından başlar ve curvatura ventriculi minor'a doğru aşağıya iner.

Karaciğerin Lobları ve Segmentleri

Karaciğer lig. falciforme'nin yapışmasına göre büyük bir 'lobus hepatis dexter' ve küçük bir 'lobus hepatis sinister' olarak ikiye ayrılır. Lobus hepatis dexter, posteriorda vena cava inferior ve lig. venozum arasında kalan caudat lob ve anteriorda safra kesesi ile lig. teres arasında kalan quadratus loblarına ayrılmaktadır (Şekil 1). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki lobus quadratus ve lobus caudatus'un vasküler beslenme ve safra drenajı farklı olup lobus hepatis sinister'in fonksiyonel birer parçasıdır (16).

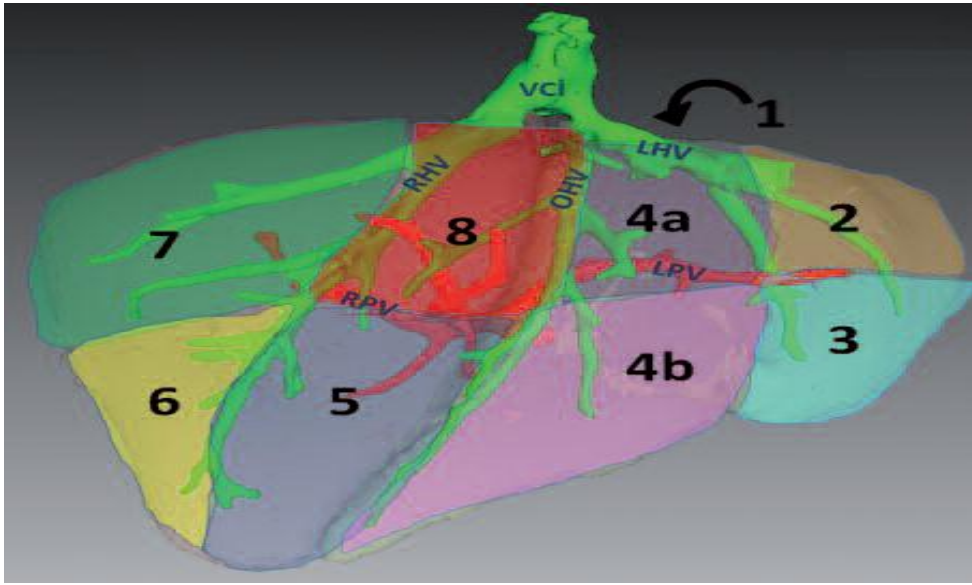


Şekil 1: Karaciğerin anterior ve posterior anatomik görüntüsü

(<http://britannica.com/bps/media-view/68633/1/0/0>) (Encyclopedia Britannica Online.)

Karaciğerin segmental anatomisinin bilinmesi lezyon lokalizasyonunun daha iyi tariflenmesini sağlar. Karaciğer portal triadın dalları tarafından kanlanan segmentlere ayrılır. Couinaud sınıflamasına göre 3 segmentli sol lob; sol medial segment (segment 4) ve sol lateral segmentleri (segment 2 ve 3) içerir. Sağ lob portal ven ve sağ hepatik venin dalları ile dört segmente ayrılır. Bunlar anterior-inferior (segment 5), posterior-inferior (segment 6), posterior-superior (segment 7) ve anterior-superior (segment 8) kısımlardır (17). Her bir segmentin santralinde hepatik arter, portal ven ve safra yolu;

periferinde ise hepatik venlere doğru venöz drenaj mevcuttur. Böylece cerrahi olarak diğer segmentlere zarar vermeden rezeksiyon mümkün olmaktadır. Caudat lob (segment 1) arkada sağ ve sol hepatik loblar arasında ayrı vasküler yapılar ile yerleşmiştir (Şekil 2). Caudat lobun venöz drenajı, hepatik venlerden bağımsız olup küçük venler aracılığıyla direk vena cava inferiora olmaktadır. Ayrıca portal venin her iki dalından da beslenebildiği görülmektedir.



VCI: Vena kava inferior; RHV: Sağ hepatik ven; OHV: Orta hepatik ven; LHV: Sol hepatik ven; RPV: Sağ portal ven; LPV: Sol portal ven.

Şekil 2: Couinaud sınıflamasına göre karaciğerin segmental dağılımı

(<http://radyolojiozel.turkiyeklinikleri.com/>)

Karaciğerin Kanlanması

Arterler

Truncus coeliacus'un bir dalı olan a. hepatica propria, porta hepatis'e giren ramus dexter ve ramus sinister olarak uç dallarına ayrılır. Karaciğer içerisine girdikten sonra segmenter anatomiye uygun olarak önce sağ

anterior, sağ posterior ve sol superior, sol inferior dallarına ve sonra da 8 segmente giden dallara ayrılır. Caudat lobun beslenmesi sağ ve sol hepatik arterden olabileceği gibi hepatica propria'dan da olabilir.

Venler

V. porta hepatis, arterlerin arkasında porta hepatis'e giren ramus dexter ve ramus sinister olarak uç dallarına ayrılır. Vv. hepatica karaciğerin arka yüzünden çıkarlar ve v. cava inferior'a dökülürler.

Sağda anterior ve posterior segmentleri birbirinden ayıran sağ hepatik ven subsegment 5, 6, 7'yi drene ederken; sağ ve sol lobları ayıran orta hepatik ven subsegment 4 ve 8'i drene eder. Sol hepatik ven subsegment 2 ve 3'ü drene etmektedir.

Karaciğer İçindeki Kan Dolaşımı

Karaciğere kan taşıyan damarlar a. hepatica propria (%30) ve v. porta hepatis (%70)'tir. V. porta hepatis, süperior mezenterik ve splenik venin birleşmesi ile oluşur. V. porta hepatis, gastrointestinal kanaldan emilen sindirim ürünlerinden zengin venöz kanı getirirken, a. hepatica propria karaciğere oksijenlenmiş kan getirir. Arteriyel ve venöz kan, karaciğer sinüzoidleri aracılığıyla her bir lobuli hepatis'in vena centralis'ine iletilir (18). V. centralis'ler vv. hepatica dextra ve sinister'e dökülür. V. hepatica, karaciğerin arka yüzünden çıkarak doğrudan v. cava inferior'a açılır (19).

Lenf Drenajı

Karaciğerin ayrı sistemlere drene olan 3 grup lenfatik yapısı vardır. Karaciğer, büyük miktarda lenfa üretir. Lenf damarları, karaciğeri terk ederek porta hepatis'te bulunan çok sayıda lenf düğümlerine girer. Efferent damarlar nodi lenfatici coeliaci'ye geçer. Az sayıdaki lenf damarları ise diafragma yoluyla area nuda'dan nodi lenfatici mediastinales posteriores'e gider. Buradan çıkan damarların bir kısmı ductus torasikusa, bir kısmı da sağ ana lenfatik kanal drene olurlar (20). Bu yolak sayesinde retrograd akım ile sağ

hemitoraks, ekstremiteler ve başın sağ yarısındaki maligniteler karaciğere metastaz yapabilmektedirler.

İnervasyonu

Plexus coeliacus'tan gelen sempatik ve parasempatik sinirler ile sağlanır. Truncus vagalis anterior karaciğere direkt olarak giden büyük bir r. hepaticus adlı dalını vermektedir.

Safra Kanalları

Karaciğerin safra yolları ductus hepaticus dexter, ductus hepaticus sinister, ductus hepaticus communis, ductus choledochus, vesica biliaris ve ductus cysticus'tan ibarettir.

Safra yollarının en küçük, loblar arası dalları portal aralıkta bulunur ve safra kanalcıklarını alır. Ductus interlobularis'ler gittikçe daha büyük safra kanallarını yapmak için birbirleriyle birleşirler ve porta hepatis'te ductus hepaticus dexter ile sinister'i meydana getirirler. Ductus hepaticus dexter lobus hepatis dexter'i, ductus hepaticus sinister ise lobus hepaticus sinister, lobus quadratus ve lobus caudatus'u drene eder. Ductus hepaticus dexter ve sinister kısa bir seyirden sonra birleşerek ductus hepaticus communis'i oluştururlar. Ductus hepaticus communis, omentum minus'un serbest kenarının içinde aşağı doğru seyrederek. Ductus cysticus ile sağ tarafta birleşerek ductus choledochus'u oluşturur. Ductus choledochus, genellikle ductus pancreaticus majör ile birleşerek duodenum duvarında ampulla vateri'ye açılırlar. Bazen de birbirlerinden ayrı olarak açılırlar.

2.4. Karaciğerin Fizyolojisi

Karaciğere gelen kan miktarı istirahatte kardiyak out-put'un %25'ini oluşturur. Portal vende ortalama basınç 9 mmHg, hepatik vende ise 0 mmHg'dır. Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan pompalayabilir. Karaciğerin normal kan volümü vücudun toplam kan hacminin %10'u kadardır. Karaciğer, kan hacmi

azaldığında ekstra kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise kan deposu olarak görev yapan bir organdır.

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğerin fonksiyonları: 1) Glikojen depolama, 2) galaktoz ve früktozu glikoza çevirme, 3) glukoneogenez, 4) karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulmasıdır.

Yağ metabolizmasında karaciğerin fonksiyonları: 1) Vücut fonksiyonları için enerji sağlayacak yağ asitlerinin büyük bir hızla oksidasyonu, 2) çoğu lipoproteinlerinin oluşumu, 3) kolesterol ve fosfolipid sentezi, 4) karbonhidrat ve proteinin yağa dönüşümüdür.

Protein metabolizmasında karaciğerin fonksiyonları: 1) Aminoasitlerin deaminasyonu, 2) üre oluşumu ile ammonyakın uzaklaştırılması, 3) plazma proteinlerinin oluşumu, 4) metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleridir.

Diğer metabolik fonksiyonları: 1) Vitaminlerin depolanması, 2) koagülasyon işleminde kullanılan maddelerin yapımı, 3) demirin depolanması, 4) ilaçların, hormonların ve diğer maddelerin karaciğerden atılması, 5) safra oluşumudur.

2.5. Karaciğerde Kitle Oluşturan Lezyonlar

1 – Konjenital

- a. Unifokal kist (soliter veya basit kistler)
- b. Polikistik karaciğer hastalığı

2 – Neoplastik

- a. Primer Benign
 - Hemanjiom

- Fokal nodüler hiperplazi (FNH)
- Adenom
- Mezodermal tümörler (lipom, hamartom vs.)

b. Primer malign

- Hepatoselüller karsinom
- Kolanjioselüller karsinom
- Mezodermal tümörler (sarkom vs.)

c. Metastatik tümörler

3– İnflamatuvar

- a. Piyojenik abse
- b. Parazitik enfeksiyon
- c. Fungal abse
- d. Granülomatöz inflamasyon

4– Travmatik

- a. Hematom
- b. Biliyoma
- c. Arteriyo-venöz fistül
- d. Psödoanevrizma

2.5.1. Karaciğerin Benign Kitleleri

2.5.1.1. Konjenital

Basit Karaciğer Kistleri

Genellikle soliter kistlerdir. Seröz sıvı içerirler ve intrahepatik safra yollarıyla bağlantılı değildir (21). Sıklıkla karaciğerin sağ lobundadır. Prevalansı %1-2,5'tur (22). Genellikle 20-50 yaş arasında saptanır. Kadın erkek oranı 1,5:1'dir (23).

Safra yollarıyla ilişkisini yitirmiş abberan safra kanalının progresif olarak genişlemesi ve embriyonik süreçte kaybolmayan bazı safra yolu kanalcıklarının devamlılıklarını koruyarak kistik yapılara dönüşmesiyle oluşan konjenital malformasyonlardır. Kist duvarı tek sıra küboidal veya kolumnar epitel ile döşelidir. Mikroskopide uniformdur ve atipi izlenmez (21).

Boyutları birkaç mm'den 20 cm'e kadar değişebilmektedir. Genellikle asemptomatiktir. Vakaların %16'sı semptomatiktir. Semptomlar kistin boyutu ve/veya çevre dokulara yaptığı bası ile ilişkilidir. Semptomatik olduğunda sıklıkla karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, sarılık şeklinde belirti verir. Karın ağrısı ve distansiyon olguların %50'sinde görülmektedir (24, 25).

Laboratuvar bulguları genellikle normaldir. Karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Tanı koymada en etkin görüntüleme yöntemi ultrasonografi (USG)'dir. USG'de keskin sınırlı, anekoik ve güçlü posterior duvar ekosu olan kitle şeklinde izlenir. Bilgisayarlı tomografide (BT) keskin sınırlı, homojen ve hipodens görülür. Manyetik rezonans görüntülemede (MRG) ise T1 serilerde düşük, T2 serilerde yüksek sinyal veren lezyon olarak görülür.

Komplikasyonları nadirdir. En sık kist içine kanama görülür. Ani, şiddetli ağrı gelişir ve kist çapı hızlı büyür.

Mulipl kistlerde polkistik karaciğer hastalığından ayırımı yapılmalıdır (24).

Tanı konulduktan sonra 6-12 ayda bir USG ile takip edilmelidir. Kist 2-3 yıl boyunca değişmeden kalırsa genellikle daha fazla izlem gereksizdir. Tedavi sadece semptomatik olgularda gereklidir. Tedavi yöntemleri perkütan aspirasyon, sklerozan madde enjeksiyonu, laparoskopik fenestrasyon ve karaciğer rezeksiyonudur.

Polikistik Karaciğer Hastalığı (PKH)

Çocukluk çağı ve erişkin tip olarak ikiye ayrılır. Bunlardan çocukluk çağı PKH otozomal resesif geçişlidir. Erişkin tip PKH ise otozomal dominant geçişlidir. Polikistik böbrek hastalığı ile birlikte görülebileceği gibi tek başına da olabilir (İzole PKH). Ayrıca dalak, pankreas, overler, akciğerde kistler görülebilir. İntrakranial anevrizmalar eşlik edebilir (26). Kadınlarda 2 kat daha fazla görülür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Genellikle 4. ve 5. dekadlarda tanı konulur. Kist sayısı daha fazla ve volümleri daha büyüktür. Birinci derece akrabalarda hastalığın olması, polikistik hastalığı basit multipl karaciğer kistlerinden ayırmada önemli bir ipucudur.

Genellikle asemptomatiktir. Semptomlar bası sonucu gelişir ve kist sayısının çokluğuna değil karaciğer volümünün artmasına bağlıdır. Sıklıkla karın ağrısı, distansyon ve dispepsi görülür.

USG, BT ve MRG ile tanı konulabilir. Kesin ultrasonografik tanı kriteri olmamasına rağmen pozitif aile öyküsü ve karaciğerde 4'ten fazla kistin olması tanı koydurucudur.

Tedavinin temelini kitle etkisi ile ilişkili semptomların azaltılması oluşturur. Buna yönelik segmental hepatik rezeksiyonlar uygulanabilir. Ancak en etkili yöntem karaciğer transplantasyonudur. Ayrıca somatostatin analogları ile yapılan medikal tedaviyle karaciğer volümünün kısmen küçültülebileceği bildirilmektedir (27).

2.5.1.2. Neoplastik

Hemanjiom

Karaciğerin en sık görülen benign mezenkimal tümörleridir. Kavernöz ve kapiller hemanjiyom olarak iki tipi mevcuttur. En sık görülen tipi kapiller hemanjiyom olup genellikle çapı 2 cm'den küçük hipervasküler tümörlerdir. Boyutu birkaç mm'den 20 cm'e kadar değişir. 5 cm'den büyük olanlarına dev hemanjiomlar adı verilir (28).

Asemptomatik olup laparotomi sırasında veya karaciğer lezyonları araştırılırken tespit edilirler (29). Hepatik kavernöz hemanjiyomların etyolojisi net değildir ve diğer vasküler tümörlerin aksine konjenital venöz malformasyonlardır. Bu tümörlerden bazılarında östrojen reseptörleri bulunur. Puberte, hamilelik, oral kontraseptif (OK) ve androjen tedavisi gibi yüksek düzeyde östrojen bulunan durumlarda hızlı büyüme görülür (30). Bununla birlikte, östrojen reseptörleri tüm tümörlerde ortaya konmamıştır ve tümör büyümesi östrojen tedavisi yokluğunda ve menopoza sonrası dönemdeki kadınlarda da görülmektedir (31, 32).

Genel popülasyondaki prevalansı %1-20 arasında değişmektedir (33). Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 2-5 kat daha fazladır. Her yaşta görülmekle beraber olguların %60-80'i 30-50 yaş arasındadır (34). Sıklıkla tektir ama mutipli olarak da görülebilir. Genellikle sağ lobda lokalizedir. Hastaların %40'ında karaciğerin sol lobunda da görülebilir.

Hemanjiomlar kan dolu damar yapılarıdır. Damarlar tek katlı endotelle çevrili olup, birbirlerinden ince fibröz septalarla ayrılırlar. Hemanjiomlar sirotik karaciğerde çok nadir görülürler, bu durum büyük olasılıkla karaciğerdeki fibrozisin hemanjiom gelişimini engellemesine bağlıdır (35).

Genellikle asemptomatik olup 4 cm'in üzerindeki lezyonlar muhtemelen belirti verirler. En sık görülen semptomlar karın ağrısı ve sağ üst kadranda dolgunluktur. Karın ağrısının, hastaların %54'ünde diğer nedenlere bağlı olduğu görülmüştür (36). Hemanjioma bağlı karın ağrısı, şişkinlik, bulantı,

kusma gibi semptomlar, lezyon çapının hızlı artmasına neden olan hemoraji, trombozis ve infarktüs sonucu Glisson kapsülünün gerilmesi veya inflamasyonu ya da komşu organa bası yapması ile meydana gelmektedir.

Tromboz, kanama ya da tıkanma sarılığı gibi bir komplikasyon olmadığı sürece karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi normaldir.

Tanıda USG, BT, MRG kullanılır. MRG, hemanjiom tanı ve karakterinin ayırt edilmesindeki en iyi görüntüleme yöntemidir (37).

Boyuta bakılmaksızın asemptomatik hemanjiom tedavi gerektirmez. Hızlı büyüme, trombositopeni, intraperitoneal kanama ve rüptür cerrahi endikasyonu oluşturan sebeplerdir. Kesin tedavi cerrahi rezeksiyondur. Diğer daha az etkili seçenekler ise hepatik arter ligasyonu ve radyasyon tedavisidir.

Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)

FNH karaciğerin vasküler orijinli olmayan en sık, hemanjiomdan sonra ikinci en sık görülen benign tümördür. Bir otopsi serisinde 96625 vakanın %8'inde görülmüştür. Her yaşta ve her iki cinste de görölmesine rağmen 20-50 yaş arası kadınlarda 8 kat daha sık görülür (38).

Çoğunlukla soliter (%80-95) ve 5 cm'nin altındadır. Yaklaşık 19 cm'ye varan vakalar bildirilmesine rağmen FNH'ların yalnızca %3'ü 10 cm'den büyüktür (38). OK ile bağlantılı değildir. Diğer taraftan OK kullanan hastalarda daha büyük, daha vasküler ve daha çok semptomatik olmaktadır. Ayrıca hemoraji ve rüptür olan FNH hastalarının hepsinde OK kullanımı bildirilmektedir. Genel olarak OK kullanan FNH'li hastalarda ilacın kesilmesi istenmese de 6-12 aylık aralarla görüntüleme yöntemleri ile hastanın izlenmesi tavsiye edilir.

FNH'ın karakteristik bulgusu fibröz septadan periferik uzanan çok sayıda dalı olan geniş bir arter içeren santral stellat skardır (merkezi yıldız benzeri skar). Bu dallar kitleyi multipl küçük nodüllere ayırır, bunların içindeki

hepatositler normal görünümündür. FNH'nin tanısal mikroskopik kriterleri; nodüler yapı, anormal damarlar ve safra kanalcık proliferasyonudur. FNH ile fibrolameller hepatosellüler kanser birlikteliği tartışmalıdır. Bazı otörler fibrolameller hepatosellüler kanserin FNH'ın malign karşılığı olarak değerlendirmektedirler (2). FNH'dan maligniteye dönüşüm bildirilmemiştir (39).

FNH'ların çoğunluğu asemptomatikdir ve karaciğer USG incelemesi esnasında rastlantısal olarak görülürler. Büyük tümörlü az sayıda hastada abdominal ağrı ve husursuzluk nedeni ile tanı konabilir. Karaciğerin sol lobunda yerleşik büyük lezyonlar komşu yapılara baskı uygulayarak semptomlara yol açabilir. Glisson kapsülünün altındaki FNH'lar ağrıya sebep olurlar. Rüptür ve kanama gibi komplikasyonları nadirdir. AST, ALT, GGT, ALP değerlerinde hafif artış olmasına rağmen karaciğer testleri sıklıkla normaldir. AFP normaldir.

FNH tanısı sıklıkla görüntüleme yöntemleri ile karakteristik yapıların gösterilmesi ve diğer lezyonların dışlanması ile konur. Görüntülemelerde USG, BT, MRG, anjiyografi kullanılır. Tanı görüntüleme ile tam ve kesin olarak konulamıyorsa FNH'da karaciğer biyopsisinin yeri vardır.

Eğer tanı kesinse lezyonun boyutuna ve sayısına bakılmaksızın asemptomatik FNH'de tedavi konservatiftir. Tanıda şüphe yoksa 6 veya 12 aylık aralarla görüntüleme yapılarak takip edilir. Eğer bu tetkiklerde lezyon stabilse ve asemptomatikse ilave takibe gerek yoktur (2). Lezyonun komplikasyon riski taşımadığı ve pek çok vakada lezyonun büyümeden stabil kaldığı hatta küçüldüğü, 50 yaşından sonra ise bazen kaybolabildiği hastaya anlatılmalıdır. Cerrahi rezeksiyon şüpheli vakalarda ya da semptomatik hastalarda endikedir.

Hepatik Adenom

Karaciğerin hepatositlerden gelişen nadir primer tümörüdür. Hepatosellüler adenom, OK ve androjen steroid kullanımı ile kuvvetle

bağlantılıdır (40). OK kullanmayanlarda insidansı 100000'de 0,1/yıl iken uzun süreli OK kullananlarda 100000'de 3-4/yıldır. Risk kullanım süresi ve miktarı ile artmaktadır. Ayrıca tip I ve III glikojen depo hastalıkları ilişkili olduğu gibi daha az sıklıkla gebelik ve diyabetle ilişkilidir (40).

Hepatosellüler adenom genellikle genç kadınlarda ve %80 olguda tek olarak görülür. Glikojen depo hastalıklarında ise çok sayıda olma eğilimindedir. Erkek/kadın oranı 1/10'dur. Genelde 5-15 cm'dir ama 30 cm'ye kadar ulaşan tümörler bildirilmiştir (41). Histolojik olarak hepatosellüler adenom trabeküler yapıda düzenlenmiş selim hepatositlerin proliferasyonundan oluşur. Normal karaciğer mimari yapısı yoktur. En önemli özelliği lezyon içerisinde biliyer sistem yapıları ve Kupffer hücrelerinin bulunmamasıdır (42). Hipervasküler bir tümördür ve bağ doku desteğinin az olması nedeni ile kanamaya eğilimlidir. Tümör içerisinde kanama, nekroz ve yağ görülebilir (30, 43).

Klinik olarak genelde asemptomatiktir. Büyük adenomlar sağ üst kadranda dolgunluk ya da husursuzluk hissine neden olabilir. Adenom, %20-40 oranında spontan kanama eğiliminden dolayı klinik olarak önem taşımaktadır. OK kullananlarda, hamilelikte, tümörü çapı 5 cm'den büyük olanlarda kanama riski artmıştır (44). Küçük adenomlarda karaciğer fonksiyon testleri normal iken büyük tümörlü hastalarda GGT ve ALP düzeyi genellikle artmıştır. Malignite yoksa serum AFP normaldir (45). Adenomda malign dönüşüm riski %10'dur. Büyük adenomu olan erkek hastalarda bu risk daha fazladır. Pek çok karaciğer hücreli karsinom karaciğer hücreli adenom alanından gelişir.

Tanıda USG, BT, MRG kullanılır. Tümörün kanamaya eğilimli olmasından dolayı perkütan karaciğer biyopsisi önerilmemektedir. Cerrahi rezeksiyon hem tanı hem de tedavi yöntemidir.

Kanama ya da malign dönüşümden korunmak için cerrahi rezeksiyon gereklidir. 3 cm'nin altındaki lezyonlar, başlangıçta düşük komplikasyon riskinden dolayı gebeliken kaçınmak ve OK kullanımı kesilmek şartıyla takip

edilebilir (46). OK kullanımı kesildiğinde adenomlar gerilemekte ve hatta tamamen kaybolabilmektedir (40). Adenom 5 cm'in üzerinde çapa ulaşmışsa cerrahi rezeksiyon endikedir (47). Cerrahi yaklaşım tümör büyüklüğü ve yerleşimine göre seçilmelidir. Soliter adenomda rezeksiyon sonrası rekürrens olmamasına rağmen operasyon sonrasında da OK kullanılmamalıdır.

2.5.1.3. İnflamatuvar

Piyojenik Abse

Karaciğerdeki piyojenik absenin en sık nedeni, safra yollarındaki taşların yol açtığı tıkanma sonucu gelişen kolanjitin asenden olarak yayılmasıdır. Enfeksiyon karaciğere biliyer, portal ven, hepatik arter, direk komşuluk yolu ve tramva sonucu dış ortamdan patojenlerin direk ekimi ile gelmektedir (48). Etken genellikle multipl organizmalardır. En sık rastlanan aerop *Escherichia coli* iken, en sık anaerop ise *Bacteroides* türleridir.

Genellikle sağ lobta yerleşir. Soliter veya multipl abseler şeklinde eşit oranda görülür. Boyutları birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar olabilir.

Klinik olarak üşüme titreme ile yükselen ateş, sarılık ve ağrılı hepatomegali (Charcot triadı) vardır. Lökositoz görülür. Görüntüleme yöntemi olarak USG, BT ve MRG kullanılır.

Tedavisi abse drenajı ve geniş spektrumlu antibiyotiktir. Tedavi edilmediği takdirde mortalite %95-100'dür.

Kist Hidatik

Hastalığın en sık sebebi *Ekinokokus granulosus*'dur. Kist hidatik içi sıvı dolu bir kese biçimindedir. Kist sıvısı yüksek oranda antijenik özelliğe sahiptir. Kist hidatik duvarı endokist (germinatif membran) ve ekzokist (proteinöz membran) olmak üzere iki tabakadan oluşur. Konakçı dokudan kaynaklanan kollajen içeren fibröz kapsül perikist olarak adlandırılır. Kist pozisyonla yer değiştiren ve kaya kumu adı verilen skolekslere ait küçük ekojenitelerin varlığı patognomoniktir.

En sık karaciğere yerleşir. %80 tektir ve sağ loba yerleşmiştir. Büyüklüğü birkaç cm ile 15-20 cm arasında değişir. Sıklıkla asemptomatiktir ve tesadüfen saptanır. En sık belirti ve bulgu abdominal ağrı ve sağ üst kadranda ele gelen kitledir. Semptomatik olduğunda genellikle 5 cm'den büyüktür. Enfekte olabilir veya rüptüre olup anafilaktik reaksiyona sebep olabilir (49).

Tanıda immünlojik testler, USG, BT ve MRG kullanılır.

1981 yılında Gharbi ve arkadaşları kist hidatiği morfoloji ve gelişim basamaklarına göre sonografik olarak 5 tipe ayırmıştır (50).

Tip1. İnternal yapı izlenmeyen basit kist görünümünde 'anekoik lezyon'

Tip2. Membran ayrışması gösteren kistik yapı (nilüfer çiçeği görünümü)

Tip3. Kız veziküllerin oluşturduğu araba tekerleği görünümü.

Tip4. Heterojen ekoda solid görünümlü lezyon.

Tip5. Kalsifiye lezyon

Medikal, cerrahi ve perkütan aspirasyon injeksiyon reaspirasyon (PAIR) tedavi seçenekleridir. Kolanjit ve obstrüksiyon gelişmesi durumunda endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yapılır.

Granülomatöz İnflamasyon

Hepatik granülomlar, çeşitli etyolojik ajanlara yanıt olarak, immun yanıt aracılığıyla makrofajların transformasyonu ile ortaya çıkan epitelioid hücrelerden ve bunları çevreleyen lenfositlerden oluşmuş, kronik inflamatuvar lezyonlardır. Karaciğer, zengin kanlanması ve yoğun retikuloendotelial hücre içermesi nedeniyle granülomların sık yerleştiği bir organdır. Granülomlar, karaciğerde herhangi bir yerde bulunabilir ama genelde portal traktüse yakın yerleşirler. Hepatik granülomların nedenleri genel olarak sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, AIDS, bruselloz, Q ateşi,

schistosomiasis), malignite (hodgkin hastalığı ve renal hücreli karsinom), ilaçlar (allopurinol, sülfonamid, klorpropamit, kinidin), otoimmün bozukluklar (sarkoidoz, primer biliyer siroz, ülseratif kolit, dev hücreli arterit) ve idyopatik olarak sınıflandırılır.

Granülom içindeki hücreler çeşitli proteinleri salgırlar. Sarkoidoz hastalarında epiteloid hücrelerinden lizozim, kollojenaz ve anjiotensin converting enzim (ACE) salgılanır (51).

Karaciğer biyopsi örneklerinde %2-20 oranında saptanırlar. Histopatolojik olarak granülomlar dört gruba ayrılmıştır (52): 1) Non-kazeifiye (sarkoidoz), 2) kazeifiye (tüberküloz), 3) fibrin zengin granülomlar (hodgkin hastalığı, sitomegalovirüs, leishmaniasis, hepatit A, toksoplazmozis, Q ateşi, dev hücreli arterit, allopurinol), 4) lipogranülomlar (en sık mineral yağ alımına bağlı).

Granüloamatöz karaciğer hastalığının klinik bulguları altta yatan hastalığa bağlıdır. Ateş (tüberküloz, sarkoidoz ve enfeksiyöz nedenler) en sık rastlanan klinik belirtidir. Ayrıca gece terlemesi ve kilo kaybı görülebilir. Hepatomegali, splenomegali olabilir (53). Portal hipertansiyon sadece sarkoidoz, primer biliyer siroz ve schistosomiasis durumlarında görülür. Serum aminotransferazda ve/veya alkalen fosfatazda minimal yükselme olabilir.

Tanıda karaciğer biyopsisi ve altta yatan hastalıklar için spesifik testler kullanılır.

Tedavi, altta yatan hastalığın tedavisi şeklindedir. İnfeksiyöz vakalarda antibiyotikler kullanılır. Tüberkülozda antitüberküloz tedavi verilir. İlaça bağlı hepatik granülomda sorumlu ilaç kesilir. İdyopatik hepatik granülomda ve sarkoidozda immunsupresif tedavi (kortikosteroid, metotreksat) verilir.

2.5.2. Karaciğerin Primer Malign Kitleleri

2.5.2.1. Hepatosellüler Karsinom (HCC)

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Karaciğerin en sık primer malign tümörü olan HCC hepatositlerden kaynaklanır. Yılda yaklaşık 600.000 yeni vaka ile dünyada 5. sıklıkta görülen kanser olup, kanser ölümlerinde akciğer ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer alır (3-5). Dünyada tüm kanserlerin %6'sını HCC oluşturmaktadır. Erkeklerde daha sık görülür. E:K oranı Asya'da 5:1, ABD'de 3:1'dir (54). Pek çok geniş çaplı prospektif çalışmalar sonucunda, Asya ve Batı Avrupa'da HCC'nin en çok 50- 60 yaşları arasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (55-57).

HCC dağılımı aynı ülke içinde ırksal ve etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Bu farklılık hepatit virüsleri ve çevresel patojenlerin bölgesel farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır (58, 59). Hepatosellüler karsinom (HCC) daha çok kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde ortaya çıkar. Daha önce yapılan çalışmalar sonucunda, HBV ve HCV'e bağlı kronik hepatitli hastalar, siroz hastaları, bununla birlikte aflatoksin B1 alımı, kronik alkolizm ve sigara kullanımının HCC riskini artırdığı bildirilmiştir. ABD'de nonalkolik steatohepatoz HCC gelişiminde önemli bir faktördür (60). Ayrıca, porfiriya, α 1-antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı gibi genetik bozukluklarda da HCC görülme sıklığı artmıştır (61-64). Japonya ve Batı ülkelerinde günümüzde HCV enfeksiyonu HCC'nin temel nedenidir. Türkiye'de ise HCC sıklıkla daha ileri yaşlarda ve sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Etyolojide en sık HBV enfeksiyonu, ikinci sırada HCV enfeksiyonu ve buna bağlı oluşan siroz vakaları, üçüncü sırada ise alkolik karaciğer hastalığı sorumludur (65).

Etyopatogenezi

Hepatosellüler karsinogenezi mekanizması altta yatan nedene göre değişir. HCC, HBV ve HCV enfeksiyonundan yıllar sonra gelişmektedir. HBV enfeksiyonu büyük çoğunlukla siroz sonrası HCC gelişimine yol açar. HBV'nin genomu integrasyonundan dolayı siroz gelişimi olmadan da HCC oluşabilir

(66). Oysa bir RNA virüsü olan HCV genoma integre olmaz ve HCC hemen her zaman siroz zemininde gelişir. HCV, hepatosellüler karsinogenezde doğrudan değil daha çok oluşan oksidatif stres yoluyla rol oynar (67). Östrojen veya androjen gibi steroid hormon ilacı kullanımı siroz olmadan da HCC gelişimine neden olabilmektedir (68).

Hepatosellüler karsinogenezde birçok genetik değişikliklere neden olan genler önemli regülatuar yollara aittir. Bunlar arasında en önemlileri P53, b-katenin/APC yolağı, TGF-b yolağı ve RB1 yolağıdır. Bu yollar arasında etkileşim ve bağlantı bulunmaktadır (69).

Siroz zemininde gelişen HCC'de basamaksal bir karsinogenez görülmektedir. İlk aşamada displastik nodüller gelişmektedir (70). Displastik nodüllerin iyi diferansiye küçük hepatosellüler kanserlerden ayrımında stromal invazyon varlığı yol gösterebilir (71). Tümör büyüdükçe mikroskopik vasküler invazyon da gelişir ve intrahepatik yayılıma neden olur. Sonuçta sistemik yayılım meydana gelir. Bu durum tümör çapı 3 cm'ye ulaştığında görülür. Genellikle hematojen yayılır; lenfatik yayılım çok azdır. Vakaların %30-68'inde portal sistemde tümör invazyonu görülmektedir. %13'de tümör hepatik venleri, safra yolları ve vena cava inferioru tutmaktadır. HCC en sık karaciğer içi metastaz yapar, sonra akciğer, karın içi lenf nodları, kemik ve sürrenal metastazları görülebilir. HCC'lerin %5-10'unda ekstrahepatik metastaz tanı anında mevcuttur (72).

Patolojik olarak HCC 3 tipte izlenir:

- Soliter tümör (%50)
- Multipl nodül (%16 – 20)
- Diffüz infiltratif (%30 – 35)

Bu morfolojik paternler dışında hücresel olarak iyi prognozlu fibrolameller varyantı bulunmaktadır (73).

Histolojik özelliklerine göre HCC iyi differansiye formdan kötü differansiye lezyonlara kadar değişiklikler göstermektedir. Büyük tümörlerde genellikle santral nekroz görülmektedir (74). Ekspansil tümörler histolojik olarak iyi differansiye olduğundan büyümeleri yavaştır. İnvaziv tümörler ise az differansiyedirler ve büyümeleri hızlıdır. Ekspansil tümörler iyi sınırlı ve çoğunlukla fibröz bir kapsül ile çevrilidir. İnvaziv tümörler ise kapsül içermezler ve sınırları net değildir. Kapsülün varlığı ya da yokluğu radyolojik yönden ayırıcı tanı için önemli bir bulgudur. Bazı HCC'ler hem ekspansil hem de invaziv özellik gösterdiklerinden büyüme paternlerine göre sınıflandırılmazlar (75).

Tümör hipervasküler yapıdadır. Bu nedenle spontan rüptür olabilir, massif intraperitoneal kanamaya yol açabilir. Rezeksiyon yapılabilen tümörlerin yaklaşık %50'si, komşu karaciğer stromasının baskı ve kollajenasyonu sonucunda oluşan fibröz bir kapsülle çevrilidir. Bunlarda invazyon, mikrosatellit tümör gelişimi daha azdır (76, 77).

Klinik

HCC tipik olarak sessizdir ve yavaş büyür. Hastaların çoğunda, geç dönemine kadar belirti vermez (78). Kronik karaciğer hastalığına bağlı HCC gelişen hastalar dışında genellikle hiçbir belirti göstermezler. Kompanse sirozlu hastalarda ani gelişen asit, ensefalopati, sarılık veya varis kanaması gibi belirtilerin ortaya çıkması HCC açısından önemli olup, tümörün hepatik/portal vene invazyonunu veya arteriovenöz şant durumunun göstergesi olabilir (79). Bazı hastalarda hafif ve orta dereceli sağ üst karında ağrı veya palpabl kitle, kilo kaybı, erken doyma olabilir. Bu belirtiler genellikle gelişmiş bir lezyonu gösterir (80).

Diğer nadir görülen belirtiler; tıkanma sarılığı (tümörün safra yollarına invazyonu ya da basısı sonrası ortaya çıkan), diyare, ateş (santral tümör nekrozu nedeniyle), paraneoplastik sendromlar (hipoglisemi, eritositoz, hiperkalsemi veya şiddetli sulu ishal), piyojenik karaciğer absesi,

intraperitoneal kanama (tümör rüptürü nedeniyle) ve kemik ağrısı veya nefes darlığıdır (metastaz sonucu gelişen).

Fizik muayenede karın içi kitle hastaların 1/3'ünde vardır. Diğer bulgular splenomegali, asit, karında hassasiyet, kaslarda atrofi ve spider nevüslerdir (81).

Tanı

Az sayıda hastaya erken dönemde HCC tanısı konulabilmekte ve tanı konularının da ancak %10-30'una küratif yaklaşım olabilmektedir. Bunun nedeni spesifik belirti ve bulgularının olmaması ve karaciğerin fonksiyonel rezervinin geniş olmasıdır (82). Medyan sağkalım yaklaşık 6 ile 20 aydır (6).

HCC'nin risk faktörleri çok iyi bilindiği için risk altındaki bireylerin yakın takip edilmesi gerekmektedir. HCC'de tümör doubling zamanı 4-12 ay olup sirozlu hastaların 6 ayda bir HCC açısından taranması uygundur. HCC görüntülemesinde başlangıç tetkiki USG'dir. Tarama dışında tanı için BT ve MRG da kullanılmaktadır (83).

AFP fetal hücrelerde, rejenere olan ve malign hepatositlerde üretilen bir α 1-globülinidir. HCC'de %70 oranında pozitifdir. Normal düzeyi 0-20 ng/mL olup 200 ng/mL'nin üstü HCC için karakteristiktir (84). Uzun süre AFP, HCC taramasında kullanılmasına rağmen duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Ayrıca yanlış pozitif oranı da yüksek olup özellikle aktif hepatitte AFP düzeyi 1000 ng/mL düzeyine dek çıkabilir. Akut veya kronik aktif hepatit, germ hücreli tümörler ve gebelikte düzeyi yükselir. HCC'ye özgü olmaması ve HCC'de ancak vasküler invazyon sonrası yükselmesi nedeniyle hastalığın kür edilebilir evrede yakalanmasını sağlayamamaktadır. HCC'nin büyüklüğü, prognoz ve evresi ile AFP miktarı korele değildir.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri metastatik kolon kanseri için bir belirleyici olup hepatik metastazı olan kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %90'ında yükselir (85, 86).

HCC’de tanı amaçlı USG, BT, MRG ve anjiyografi gibi görüntüleme tetkikleri kullanılmaktadır.

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberine göre, altta yatan karaciğer hastalığı olan bireylerde serum AFP değerinde yükselme varsa HCC açısından ileri tetkikler istenmelidir (64). Tarama amaçlı yapılan tetkiklerde veya rastlantısal olarak karaciğerde kitle saptanması durumunda kitlenin boyutuna göre HCC açısından değerlendirilmelidir.

Siroz olmayan hastalarda karaciğer kitlesi hipervasküler, portal/venöz faz tutulumlu özellikte ise hemanjiyom veya FNH dışında HCC ön planda düşünülmelidir. Eğer tanıya özgün bulgu yoksa biyopsi almak gereklidir.

Takip amaçlı yapılan USG’de < 1 cm nodülün saptanması durumunda 3 ve 6 ay aralıklarla USG ile takip gerekmektedir. 2 yıllık takip sonucunda kitle boyutunda değişiklik yoksa hasta rutin takip programında izlenmelidir.

Sirotik karaciğerin USG taramasında 1-2 cm arası boyutta nodül saptanması durumunda ileri tetkik amaçlı 2 ayrı dinamik tetkik (BT, kontrast USG veya kontrastlı MRG) istenmelidir. İki görüntüleme tetkikinde lezyon HCC açısından tipik özelliklere (hipervasküler, portal/venöz faz tutulumlu) sahip ise HCC tedavisine başlanmalıdır. Eğer bulgular HCC açısından uyumlu değil veya vasküler profili uymuyorsa lezyondan biyopsi alınmalıdır.

Eğer nodül boyutu > 2 cm ve dinamik görüntüleme tetkikleri sonucunda HCC ile uyumlu, ek olarak da AFP değeri > 200 ng/mL ise biyopsiye gerek yoktur. Bununla birlikte, görüntüleme tetkiklerinde vasküler profili özgü değilse veya siroz olmayan karaciğer dokusunda nodül saptanırsa biyopsi almak gerekmektedir.

Biyopsisi HCC açısından negatif sonuçlanan hastalar 3-6 ay aralıklarla nodülün kaybolması, büyümesi veya HCC’ye dönüşme ihtimali nedeniyle USG veya BT ile izlenmelidir. Eğer lezyonda büyüme veya HCC açısından önemli değişiklikler saptanırsa biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir.

Biyopsi yararlı olsa da, HCC'nin tanısında gerekli değildir ve HCC'nin yayılmasıyla da sonuçlanabilir. Bu tümörler hipervasküler olduklarından perkütan biyopsi risklidir ve ciddi hemoraji komplikasyonu görülme oranı yaklaşık %0,4 olarak bildirilmiştir. İğne biyopsilerinde karaciğer kanserinin başka bölgelere ekilme oranlarının %3-13 olduğu belirtilmekteyse de, yeni tekniklerle bu risk artık önemli ölçüde azalmıştır (87, 88).

Evreleme

Kanserin evrelemesi hastalığın prognozu ve uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından çok önemlidir. HCC hastalarında sağkalım açısından 4 etken çok önemlidir (89, 90): 1) Altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti; 2) tümör büyüklüğü; 3) tümörün etrafındaki yapılara yayılımı; 4) metastaz durumu.

AJCC (The American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemi 2002'de yeniden gözden geçirilerek düzenlenmiştir. Bu sistemin HCC'de prognozu belirlemede tümörün vasküler invazyonu (91) ve karaciğerin fibrozis derecesi (92) gibi özellikleri mevcuttur. Ancak, altta yatan karaciğer hastalığı durumu, karaciğerin fonksiyonel açıdan değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. 5 yıllık sağkalım hızı Evre I'de %55, Evre II'de %37, Evre III'te %16 olarak bildirilmiştir (91).

HCC genellikle siroz zemininde geliştiğinden hastaların sağkalımı açısından çapı, karaciğerdeki tutulumu ve karaciğer fonksiyonları önemlidir. Günümüzde TNM yerine hastaların Child-Pugh sınıflaması, tümör boyutu, sayısı, karaciğerde kapladığı alan ve AFP kullanılarak farklı evreleme yöntemleri Okuda, CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sınıflamaları önerilmektedir (93). Tablo 1'de Child-Pugh sınıflaması, Tablo 2'de Okuda ve Tablo 3'de CLIP sınıflaması görülmektedir.

Tablo 1: Child-Pugh sınıflaması

Parametreler	Puan		
	1	2	3
Albumin (g/dl)	>3,3	2,8-3,3	<2,8
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Asit	Yok	Grade 1	Grade 2-3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Protrombin zamanı (sn)	1-3	4-6	>6

CHILD A: 5–6 puan, **CHILD B:** 7–9 puan, **CHILD C:** ≥10 puan

Tablo 2: Okuda klassifikasyonu

Parametreler	Negatif	Pozitif
Tümörün karaciğer tutulumu	<%50	>%50
Asit	Yok	Var
Albumin (g/dl)	>3	<3
Bilirubin (mg/dl)	<3	>3

Okuda I: Pozitif faktör yok, **Okuda II:** 1–2 faktör pozitif, **Okuda III:** 3–4 faktör pozitif

Okuda sisteminde vasküler invazyon veya nodal metastaz mevcudiyeti değerlendirilmemektedir. Bu nedenle cerrahi tedavi açısından yetersiz kalmaktadır.

Tablo 3: CLIP skollama sistemi

Parametreler	Puan		
	0	1	2
Child-pugh sınıflaması	A	B	C
Tümörün karaciğer tutulumu	Tek< %50	Multipl< %50	Multipl> %50
AFP (IU/dl)	<400	≥400	-
Portal ven trombozu	Yok	Var	-

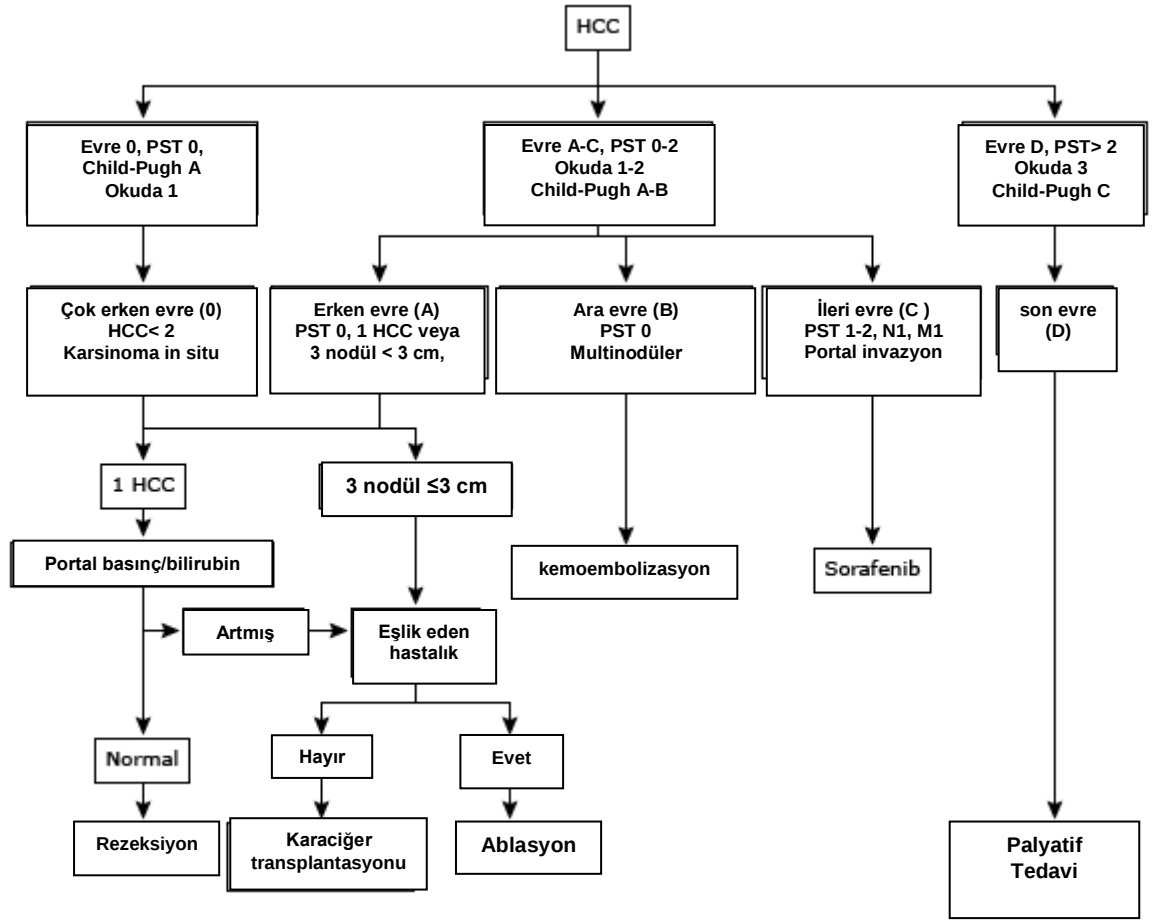
Erken evre: 0 puan, **İntermediate evre:** 1-3 puan, **İleri evre:** 4-6 puan

Özellikle cerrahi dışı tedavi uygulanan hastalarda sağkalım değerlendirmesinde CLIP skollama sisteminin TNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlere göre daha üstün olduğu çalışmalar sonucu bildirilmiştir (89, 94, 95).

Tedavi

HCC’de en etkili tedavi yöntemi cerrahi tedavidir, ancak hastaların çoğunluğu tanı esnasında tümör yayılımı veya altta yatan karaciğer hastalığının ağırlığı nedeniyle cerrahi açısından geç kalmaktadırlar. Diğer tedavi yöntemleri; karaciğer transplantasyonu, radyofrekans ablasyon (RFA), perkütan etanol ablasyonu, transarteryel kemoembolizasyon (TAKE), radyoembolizasyon, kriyoablasyon, radyasyon tedavisi, stereotaktik radyoterapi, sistemik kemoterapi ve moleküler hedefli tedavilerdir.

HCC’de uygulanacak tedavi seçenekleri hastalığın evresi ile direkt ilişkilidir. Barcelona çalışma grubunun önerilerine (şekil 3) uygun olarak HCC hastaları; erken dönem, ara (intermediate) dönem, ileri dönem ve terminal dönem olarak dört sınıfa ayrılmaktadır (96).



HCC: Hepatocellular carcinoma; N: Nodül; M: Metastaz; PST: Performance status test.

Şekil 3: BCLC klasifikasyonu ve tedavi şeması

Modified with permission from: Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008; 100:698.

Karaciğer rezeksiyonu için karaciğer fonksiyonlarının uygun olması gerekir. Karaciğer rezervinin değerlendirilmesinde Child-Pugh sınıflandırmasına üstün bir yöntem halen bulunmamıştır (97). Tek, karaciğer içinde sınırlı kitle, hepatik vasküler yapılara invaze olmayan, portal hipertansiyonun olmaması ve karaciğer fonksiyonlarının iyi korunmuş olması cerrahi tedavi açısından en uygun HCC hasta grubudur (BCLC, evre A). Altta yatan siroz hastalığını da tedavi etmesi nedeniyle altın standart tedavi karaciğer transplantasyonudur. Cerrahi rezeksiyon yapılamayan, ancak altta yatan karaciğer hastalığının derecesi tümör yayılımına göre oldukça iyi olan

pek çok hasta ortotopik karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer nakli sırasındaki en önemli sorunlardan biri bekleme sırasında tümör progresyonudur. Bu nedenle bekleme listesindeki hastalara cerrahi dışı yöntemlerin uygulanması uygundur (98).

RFA, HCC'de cerrahi tedavi kriterlerine uygun olmayan, karaciğer içinde sınırlı lezyon durumunda uygulanan bir tedavi yöntemidir. RFA için tümör boyutu ile ilgili kesin bir sınır belirtilmese de < 4 cm büyüklüğündeki tek tümör durumunda en iyi sonuç alınmaktadır.

HCC'de kan dolaşımının büyük kısmını hepatik arter sağlamaktadır. Bu nedenle TAKE, tümörün kan dolaşımını engellemek ve sitotoksik kemoterapinin direkt tümör içine verilmesini amaçlayan bir yöntemdir. Kesin kontrendikasyon durumları; hepatopedal kan akımının olmaması, ensefalopati ve biliyer obstrüksiyondur. Serum bilirubin > 2 mg/dL, LDH > 425 U/L, AST > 100 U/L, tümör büyüklüğünün karaciğerin $> \%50$ olması, kalp veya böbrek yetersizliği, asit, son dönem varis kanaması veya ciddi trombositopeni bilinen rölatif kontrendikasyon durumlarıdır.

İlerlemiş HCC hastalarında karaciğer fonksiyonlarının bozuk olması ve tümörün kemoterapiye dirençli olması nedeniyle sitotoksik kemoterapi genellikle tercih edilmemektedir. Ayrıca kronik viral hepatitli HCC hastalarında yoğun sistemik kemoterapi döneminde reaktivasyonlar görülebilir ve antiviral tedaviler gerekebilir. HCC'de tek ajan etkinliği bildirilen standart kemoterapi ajanları doksorubisin, 5-fluorourasil ve sisplatin'dir.

Sorafenib molekül ağırlığı küçük, çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür (99, 100). HCC'de SHARP olarak isimlendirilen bir Faz III çalışmada sorafenib ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (101). Bu çalışmada ileri evre HCC'li hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilen ilk ajan olmuştur.

2.5.2.2. Kolanjiosellüler Karsinom

Kolanjiosellüler karsinom, safra yollarının (intrahepatik, hiler ve ekstrahepatik) epitel hücrelerinden kaynaklanan çoğu (%95) adenokarsinom

yapısında malign bir tümördür. Gastrointestinal malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. İkinci en sık görülen primer karaciğer kanseridir ve primer karaciğer kanserlerinin %10-15'ini oluşturur (7-9). Görülme sıklığı, yaşla birlikte artmaktadır. En sık 50-70 yaşları arasında görülür. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Prevalansı 0,5-1,2/100.000 kişidir. İntrahepatik kolanjiosellüler karsinom insidansı ve mortalitesinde son 20 yılda artış gözlenirken, ekstrahepatik kolanjiosellüler karsinomda azalma görülmektedir (102, 103). İntrahepatik safra yollarının insidansındaki artışın bir bölümü yeni sınıflama ve yeni tanısal yöntemlere bağlanmaktaysa da, siroz, hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı gibi bazı risk faktörlerinde görülen artış da suçlanmaktadır (104).

Özellikle batılı ülkelerde %90 vakada risk faktörü bilinmemekte olup, genelde kronik inflamasyon ve biliyer iritasyon sorumlu tutulmaktadır (105,106). %10 vakada; primer sklerozan kolanjit (risk %10-30), Caroli Sendromu (risk %15-28), konjenital hepatik fibrozis, koledok kisti, parazitik infeksiyonlar (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), toksik madde maruziyeti (thorotrast, kauçuk, kimyasal ve ahşap sanayi), Lynch Sendromu, biliyer papillomatozis, kronik viral ve nonviral karaciğer hastalığı, diyabet, obezite, metabolik sendrom, alkol ve sigara kolanjiosellüler karsinoma neden olmaktadır (107-109).

Yerleşim yerlerine göre intrahepatik kolanjiosellüler karsinom (%10), perihiler (Klatskin tümörü) (%50-60) ve distal ekstrahepatik kolanjiosellüler karsinom (%20-30) olarak sınıflandırılırlar (8). Perihiler bölgeden kaynaklanan kolanjiosellüler karsinom hepatik kanalların tutulum paternine göre Bismuth-Corlette tarafından sınıflandırılmıştır (tablo 4) (110). Patolojik olarak ise kitle oluşturan (nodüler) (%85), periduktal infiltratif (sklerozan) ve duktus içi büyüyen (papiller) olarak sınıflandırılırlar (7,9).

Tablo 4: Perihiler kolanjiokarsinomların Bismuth-Corlette sınıflandırması.

Tip I	Tümör ortak hepatik kanalı tutar (sağ ve sol hepatik kanalların birleşim yerinin altındadır)
Tip II	Tümörler sağ ve sol hepatik kanalların birleşim yerine kadar ulaşır, fakat sağ veya sol hepatik duktusları tutmaz
Tip III	Ortak hepatik kanal ve sağ (IIIA) ya da sol (IIIB) hepatik kanalı tutan tümörlerdir
Tip IV	Multifokal ya da hem birleşme yerini hem de sağ ve sol hepatik duktusları tutar

En sık semptomlar kaşıntı (%66), abdominal ağrı (%30-50), kilo kaybı (%30-50) ve ateştir (%20) (111). Fizik bulguları sarılık (%90), hepatomegali (%25-40) veya sağ üst kadranda kitledir (%10). Perihiler veya ekstrahepatik kolanjiyosellüler karsinomlarda biliyer obstrüksiyon bulguları mevcuttur (ağrısız ikter, açık renkli gayta, koyu renkli idrar ve kaşıntı). İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinomlarda ise sarılık daha az görülmekte iken sağ üst kadranda künt ağrı, kilo kaybı, yorgunluk gibi sistemik semptomlar daha sıktır (112, 113).

Kolanjiyosellüler karsinom için diagnostik kan testi yoktur (114). Biliyer obstrüksiyona bağlı total ve direk bilirübin, ALP, 5' nükleotidaz ve GGT düzeyleri artmıştır. AST ve ALT başlangıçta normal olsa da kronik obstrüksiyona sekonder olarak yükselir ve protrombin zamanı uzar (107). CA 19-9 ve CEA en sık kullanılan tümör markerlarıdır. Kolanjiyosellüler karsinom için sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (113).

Görüntüleme yöntemleri olarak USG, BT, MRG, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) (safra yollarını görüntüleme, biyopsi ve safra drenajı için) perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) (safra yollarını görüntüleme ve safra drenajı için), endoskopik ultrasonografi (EUS) (tanı ve biyopsi için), PET (tutulum ve metastazı saptamak için) kullanılır.

Kolanjiyosellüler karsinomlarda tüm evreler dahil edildiğinde 5 yıllık sağkalım %5-10'dur. Tedavi seçenekleri, hastalığın bölgesel yaygınlığı, damar invazyonu, metastaz durumu, karaciğer fonksiyonları, hastanın genel durumu ve cerrahi tecrübeye göre belirlenmektedir. Tek küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur, ancak %10 hasta erken evrede başvurmakta ve cerrahi adayı olabilmektedir (115). Seçilmiş hastalarda küratif rezeksiyonlara rağmen kolanjiyosellüler karsinomlarda 5 yıllık sağkalım %14-40 olarak bildirilmektedir (7,9). Tıkanma sarılığı olan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının düzeltilmesi ve postoperatif komplikasyonlarının azaltılması amacıyla preoperatif dönemde biliyer drenaj önerilmektedir. Tanı sırasında rezektabl olmayan veya nüks gelişen hastaların prognozu kötüdür ve genel sağ kalım süreleri 1 yıldan kısadır. Hastaların çoğunu içeren bu grupta ana tedavi sistemik kemoterapidir.

2.5.3. Karaciğerin Metastatik Kitleleri

Lenf nodlarından sonra metastatik lezyonların en sık görüldüğü organ karaciğerdir (10). Karaciğerin en sık görülen malign tümörü metastazdır ve primer tümörlerden 20 kat fazla görülmektedir (11). Karaciğere en sık metastaz yapan tümörler kolon, meme, akciğer, pankreas kanserleri ve malign melanomdur. Metastatik karaciğer tümörleri sıklıkla herhangi bir yerdeki tümörün ilk bulgusudur ve bazı olgularda primer tümör gösterilemez. Soliter veya multipl kitleler veya nadiren infiltratif lezyonlar şeklinde görülebilirler. Birden fazla sayıda karaciğer lezyonunun varlığı öncelikle metastazı düşündürür. Her iki lobda da olabilir. Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlarda olabilir.

Metastatik tümörler, karaciğere portal venöz, hepatik arteriyel, lenfatik sistemle ve çevre organlardan direkt yayılım ile ulaşırlar. Karaciğere metastazlar en sık venöz sistem yoluyla olur. Drenajı portal yolla olmayan organların tümörlerinde de (primer meme ve akciğer tümörleri) karaciğer metastazı yaptığı görülmektedir.

Karaciğer metastazları, hepatik arterial dominant fazdaki kanlanma özelliklerine göre hipo ve hipervasküler metastazlar olarak değerlendirilebilirler. Karaciğer metastazlarının çoğu hipovaskülerdir. Hipovasküler metastazlar; kolon, meme, akciğer ve pankreas karsinomu metastazlarıdır. Pankreas endokrin tümörleri, malign feokrositoma, karsinoid tümör, renal hücreli karsinom ve tiroid karsinom metastazları hipervasküler metastazlardır (43). Kistik metastazlar nadirdir. Over, pankreas kistadenokarsinomları, kolonun müsinöz kist adenokarsinomu, melanom ve karsinoid tümörler kistik metastaz yapar (116).

Karaciğer metastazları primer tümörle ilişkili olarak değişik zamanlarda gözlenirler: 1) Primer tümörle aynı zamanda (senkron), 2) ileumun karsinoid tümöründe olduğu gibi primer lezyon şüphesi olmaksızın erken dönemde, 3) oküler melanomda olduğu gibi primer tümörün çıkarılmasını takiben geç dönemde metakron şekilde olabilir.

Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, sağ üst kadranda ağrı görülebilir. Kaya sertliğinde karaciğer olguların 1/3'ünde görülür. Geniş karaciğer tutulumuna rağmen, sarılık nadirdir ve sıklıkla laboratuvar normaldir. AST ve ALT nadiren yüksektir. ALP ve GGT sıklıkla yükselmiştir. Orantısız olarak artan LDH önemli bir uyarıcıdır.

Görüntüleme yöntemlerinden herhangi biri metastatik lezyonları göstermek için kullanılabilir. Metastazları saptamada MRG, BT'den üstündür (117). Primer tümörü belirlemek için biyopsi yapılır.

Metastatik tümörün büyüme paterni, primer tümörden daha hızlıdır. Karaciğer metastazlarının sayısı, büyüklükleri, lokalizasyonu primer tümörün hem prognozunu hem de seçilecek tedavi yöntemini belirlemede çok önemlidir.

Cerrahi rezeksiyon ile üçten az olan izole metastazlarda, eğer tüm diğer hastalık bölgeleri çıkarılmışsa, özellikle kolon adenokanserleri gibi bazı tümörlerde uzun süre palyasyon elde edilebilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.11.2012 tarih ve 271 sayı numaralı yazısı ile etik kurul onayı alındıktan sonra, Kasım 2012 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında hastanemiz Gastroenteroloji polikliniğine sevk edilen karaciğerde kitle tanısıyla ilk defa başvuran 18 yaş ve üstü erkek ve kadın olgular çalışma grubuna dahil edildi. Daha önce tanı konulmuş ve/veya tedavi görenler ile 18 yaş altı dışlama kriterleri olarak belirlendi. Her hastaya araştırmanın konusu ve amaçları hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı öyküsü alındı ve fizik muayenesi yapıldı.

3.2. Yöntem

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, meslek, öğrenim durumu, yerleşim yeri, boy, kilo, sigara, alkol ve ilaç kullanımı ile ek hastalığı olup olmadığına dair demografik bilgileri kayıt edildi. Karaciğerdeki kitlelerin etyolojisinin tespitine yönelik Gastroenteroloji kliniği tarafından yapılan rutin biyokimya (glukoz, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, albumin, total bilirubin, indirekt bilirubin), hemogram, diğer laboratuvar tetkikleri (C- reaktif protein, AFP, CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, HBSAG, Anti HBS, Anti HBC IgM, Anti HBC IgG, Anti HBE, Anti HCV, HBV DNA, HCV RNA), radyoloji, endoskopi ve patoloji sonuçları ile sirozu olan hastaların Child-Pugh skorları kayıt edildi. Hasta kliniğimiz tarafından eğer başka bölüme sevk edildi ise o bölümde etyoloji tespitine yönelik yapılan işlemler (laboratuvar, radyoloji, patoloji) kayıt edildi. Etiyolojisi tespit edilen olguların takibinde yapılacak olan gereğinde operasyon, onkolojik (kemoterapi ve/veya radyoterapi) tedavi ile hastaların sağkalım süreleri (ay) ve durumları (sağ, ex) kayıt edildi. İzlem süresi içerisinde hastalara tetkik, tedavi yönünden hiçbir

müdahalede bulunulmadı; yalnızca hastaların verileri kaydedilip değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, tetkikler sonucunda tanılarına göre 3 ana gruba ayrıldı:

A-Karaciğerin benign kitleleri

1-Basit kist

2-Kist hidatik

3-Granülomatöz lezyonlar

4-Hemanjiom

5-Hepaitk adenoma

6-Fokal nodüler hiperplazi

B-Karaciğerin primer malign kitleleri

1-Hepatosellüler karsinom (HCC)

2-Kolanjiosellüler karsinom

C-Metastatik kitleler

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde “IBM SPSS Statistics 20” paket programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata (SEM) olarak belirtildi. Sayısal değişkenler One- Way ANOVA testi, kategorik değişkenler ise Chi-Square testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier metodu ve gruplar arası karşılaştırmalarda Long-Rank testi kullanıldı. $p<0.05$ halinde veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Karaciğerinde sebebi bilinmeyen kitle tanısıyla Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, tanı alan ve alamayan tüm olguların prospektif izlenmesi, surveyinin belirlenmesi; ayrıca sağkalıma etki edebilecek faktörleri değerlendirmek amacı ile çalışmaya 45'i (%49,9) kadın, 51'i (%53,1) erkek olmak üzere toplam 96 kişi alındı (tablo 5). Hasta yaşları ortalama $62,2 \pm 12,7$ (min=24, max=87) idi. Hastaların izlem süreleri 0,5 ay ile 33 ay arasında değişmekte ve ortalama izlem süresi $12,1 \pm 12,7$ ay idi. Çalışmamızın sonunda hastaların 69'u (%71,9) exitus oldu, 27'si (%28,1) sağdı (tablo 5).

Tablo 5: Karaciğerde kiteleri olan hastaların cinsiyet ve sonuçlara (sağ, ex) göre dağılımı

		Sonuç		Total
		Sağ	Ex	
Cinsiyet	K	21 (%46,7)	24 (%53,3)	45 (%100,0)
	E	6 (%11,8)	45 (%88,2)	51 (%100,0)
Total		27 (%28,1)	69 (%71,9)	96 (%100,0)

Karaciğerde benign kitlesi olan olguların hasta, kitle özelliklerine ve izlem süresine göre dağılımları tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Karaciğerde benign kitlesi olan olguların hasta, kitle ve izlem sürelerine göre dağılımları

Benign Kitleler (n=18)	Cinsiyet		Kitle sayısı		Sonuç		Kitlenin ortalama max. çapı (mm)	Ortalama izlem süresi (ay)	Ortalama yaş
	K	E	Soliter	Multipl	Sağ	Ex			
Basit kist (n=4)	4	0	3	1	4	0	20,6	33,0	56,7
Kist hidatik (n=4)	3	1	3	1	4	0	54,2	33,0	47,5
Granülamatöz inflamasyon (n=2)	2	0	2	0	2	0	48,0	33,0	66,0
Hemanjiom (n=6)	6	0	3	3	6	0	18,0	33,0	46,6
Fokal nodüler hiperplazi (n=1)	1	0	1	0	1	0	47,0	33,0	24,0
Adenom (n=1)	1	0	1	0	1	0	15,0	33,0	32,0

Karaciğerde benign kitleleri olan olguların 33 ay izlemlerin sonunda kitle boyutlarında artış saptanmadı ve olgularda herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Kadın hastaların özgeçmişlerine bakıldığında, östrojen tedavi öyküsü olan yoktu. Basit kist, hemanjiom, FNH ve adenom tanıları alan hastalar tedavisiz izlendi. Granülamatöz inflamasyon tanısı alan 2 hastadan birinin etyolojisinde tüberküloz saptanması nedeniyle antitüberküloz tedavi verildi. Kitlesi, antitüberküloz tedaviyi yeterli sürede almasına rağmen sebat etmesi nedeniyle tedavi süresi uzatıldı. Çalışma sonunda halen tedavi almaktaydı. 4 kist hidatik tanısı alan hastaların birine kistektomi uygulandı diğerleri tedavisiz izlendi.

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların hasta, kitle özelliklerine ve izlem süresine göre dağılımları tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7: Karaciğerde malign kitlesi olan olguların hasta, kitle özelliklerine ve izlem süresine göre dağılımları

Malign kitleler (n=78)		Cinsiyet		Kitle sayısı		Sonuç		İzlem süresi (ay)		Kitlenin max çapı (mm)	
		K	E	Soliter	Multipl	Sağ	Ex	Min	Max	Min	Max
Primer kanser (n=34)	HCC (n=19)	4	15	11	8	4	15	0,5	33,0	20	220
	Kolanjiosellüler karsinom (n=15)	9	6	7	8	2	13	1,0	30,0	10	120
Metastatik kanser (n=44)		15	29	2	42	3	41	0,5	24,0	10	220

Karaciğerde malign kitlesi olan 78 hastanın 69'u (%88,5) exitus oldu, 9'u (%11,5) sağdı. 28'i kadın, 50'si erkek hastadan oluşmaktaydı. 59 hastaya biyopsi yapıldı. Biyopsi sonuçlarının 34'ü adenokarsinom, 9'u HCC, 16'sı metastatik olarak raporlandı.

On dokuz HCC hastasının etyolojisine bakıldığında 11'inde HBV, 2'sinde HCV vardı. 6'sının etyolojisi bulunamadı. Hiçbir hastada alkol kullanım öyküsü yoktu. 14 hastada sigara kullanım öyküsü vardı. Hastaların 10'u antiviral tedavi almaktaydı. 15'inde siroz vardı. Sirozu olan hastaların 9'u child A, 5'i child B, 1'i child C idi. Barcelona kriterlerine göre sınıflandırıldığında; 7'si evre A, 4'ü evre B, 3'ü evre C, 5'i evre D idi. 6 hastada metastaz saptandı. 2 hastada tanı anında, 5 hastada ise izlemde portal trombüs saptandı. 1 hastada safra yollarına bası saptandı. Hastaların 3'üne kemoterapi verildi. Ayrıca 3'üne radyasyon ablasyon, 5'ine kemoembolizasyon, 2'sine karaciğer rezeksiyonu, 1'ine karaciğer nakli yapıldı. 5 hastaya performans düşüklüğü nedeniyle sadece palyatif tedavi uygulandı. Çalışma sonunda 15 hasta exitus oldu, 4 hasta sağdı. Karaciğer rezeksiyonu ve nakli yapılan hastalar çalışma sonunda sağdı.

Kolanjiosellüler karsinom tanısı konulan 15 hastanın 6'sında sigara kullanım öyküsünün olduğu belirlendi. Hiçbir hastada alkol kullanım öyküsü yoktu. Safra yollarına bası saptanan 10 hastanın 8'ine ERCP ve/veya PTK ile biliyer stent takıldı. 3 hastada tanı anında, 1 hastada ise izlemde portal

trombüs saptandı. 14 hastada metastaz saptandı. 5'ine kemoterapi, kemoterapi alan 2 hastaya da ayrıca radyoterapi uygulandı. 10 hastaya performans düşüklüğü nedeniyle sadece palyatif tedavi verildi. Çalışma sonunda 13 hasta exitus oldu, 2 hasta sağdı.

Karaciğerde metastatik kitleleri olan olguların cinsiyet ve sonuçlarına (sağ, ex) göre dağılımları tablo 8' de gösterilmiştir.

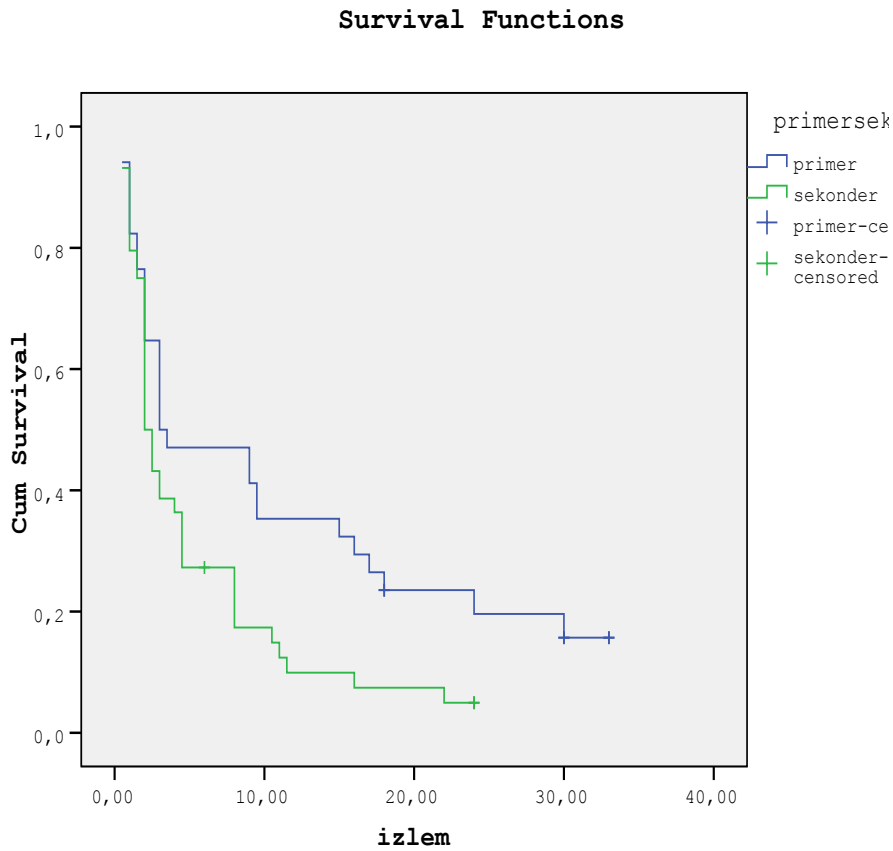
Tablo 8: Karaciğerde metastatik kitleleri olan olguların cinsiyet ve sonuçlarına (sağ, ex) göre dağılımları

Metastatik Kitleler (n=44)	Cinsiyet		Sonuç	
	K	E	Sağ	Ex
Akciğer kanseri (n=1)	1	0	0	1
DBBHL (n=1)	1	0	0	1
Koryokarsinom (n=1)	1	0	1	0
Meme kanseri (n=1)	1	0	0	1
Mesane kanseri (n=1)	1	0	0	1
Over kanseri (n=1)	1	0	1	0
Rektum kanseri (n=1)	0	1	0	1
Mide kanseri (n=3)	0	3	0	3
Pankreas kanseri (n=15)	4	11	0	15
Primeri Belli Olmayan Metastatik kanseri (n=19)	5	14	1	18

Karaciğerde metastatik kitleri olan olguların 27'sinde sigara kullanımı, 1 hastada ise alkol kullanımı belirlendi. 8 hastada tanı anında, 4 hastada ise izlemde safra yollarına bası saptandı. Safra yollarına bası saptanan 4 olguya ERCP ve/veya PTK ile biliyer stent uygulandı. 3 hastada tanı anında, 1 hastada ise izlemde portal trombüs saptandı. 44 hastanın 19'una kemoterapi, kemoterapi alan 2 hastaya da ayrıca radyoterapi

uygulandı. 25 hastaya ise performans düşüklüğü nedeniyle sadece palyatif tedavi verildi. Çalışma sonunda 41 hasta exitus oldu, 3 hasta sağdı.

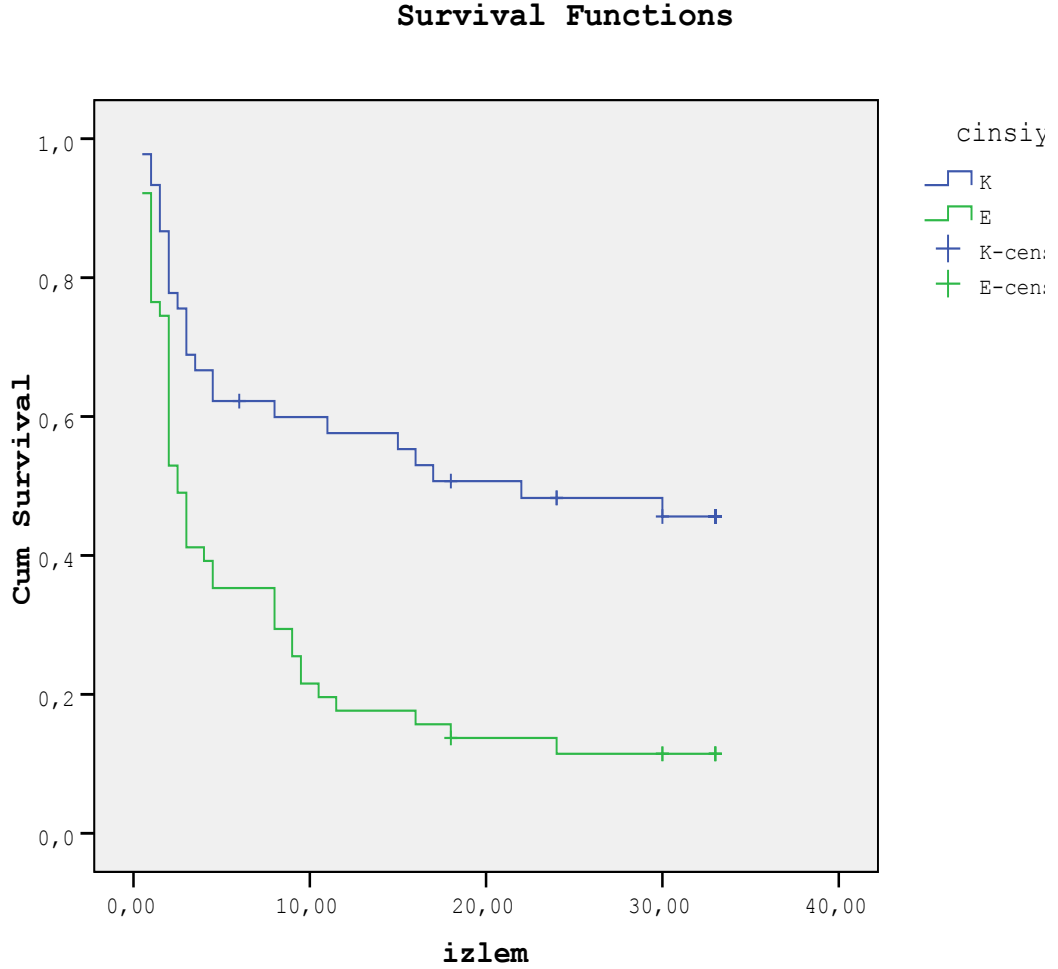
Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, tümör orijini ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,026$). Primer tümörlerin sağkalımı (ort. $11,3\pm2,07$ ay), metastatik tümörlere (ort. $5,2\pm0,94$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 4).



Şekil 4: Karaciğerin malign kitlelerinde tümör orijiniin sağkalım ile ilişkisi

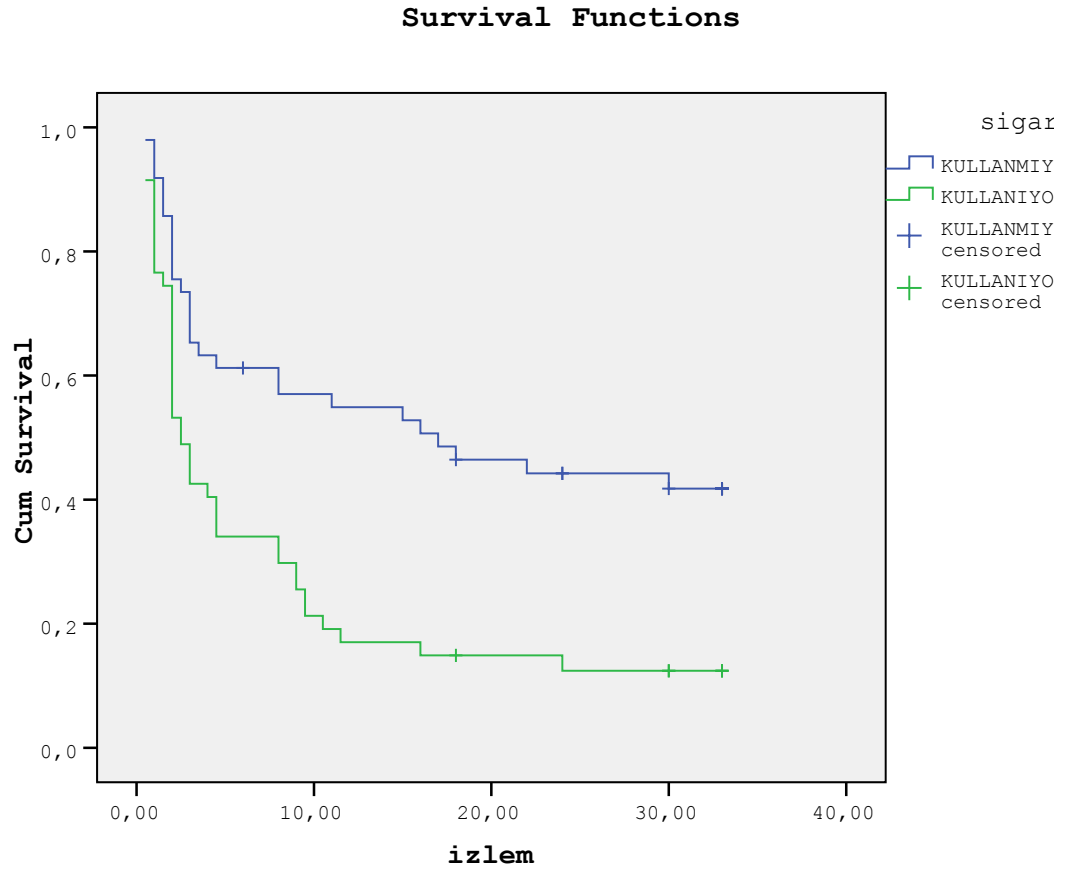
Karaciğerde kitlesi olan olguların, cinsiyeti ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,000$). Kadın hastaların

sağkalımı (ort. $18,7 \pm 2,13$ ay), erkek hastalara (ort. $7,8 \pm 1,44$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 5).



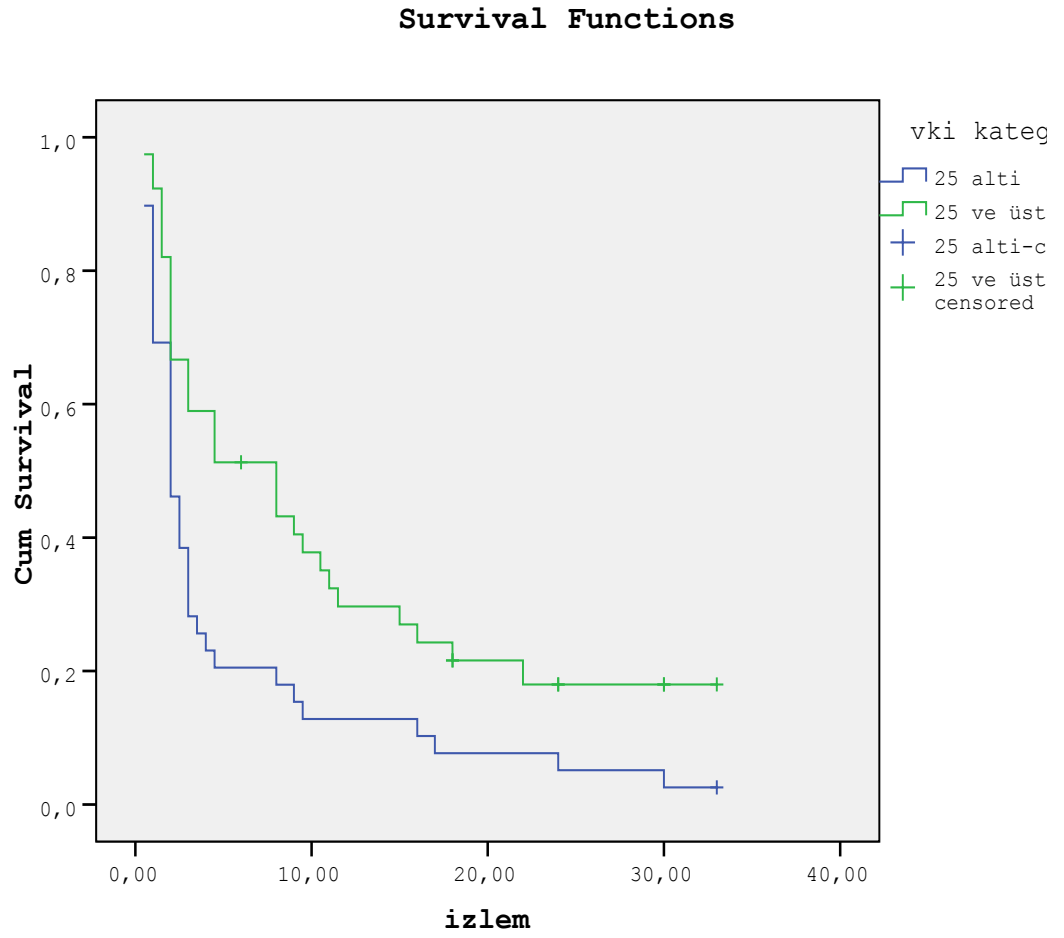
Şekil 5: Karaciğerde kitle olan olguların cinsiyetin sağkalım ile ilişkisi

Karaciğerde kitlesi olan olguların, sigara kullanımı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,000**). Sigara kullanmayanların sağkalımı (ort. $17,8 \pm 2,03$ ay), sigara kullananlara (ort. $7,9 \pm 1,53$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 6).



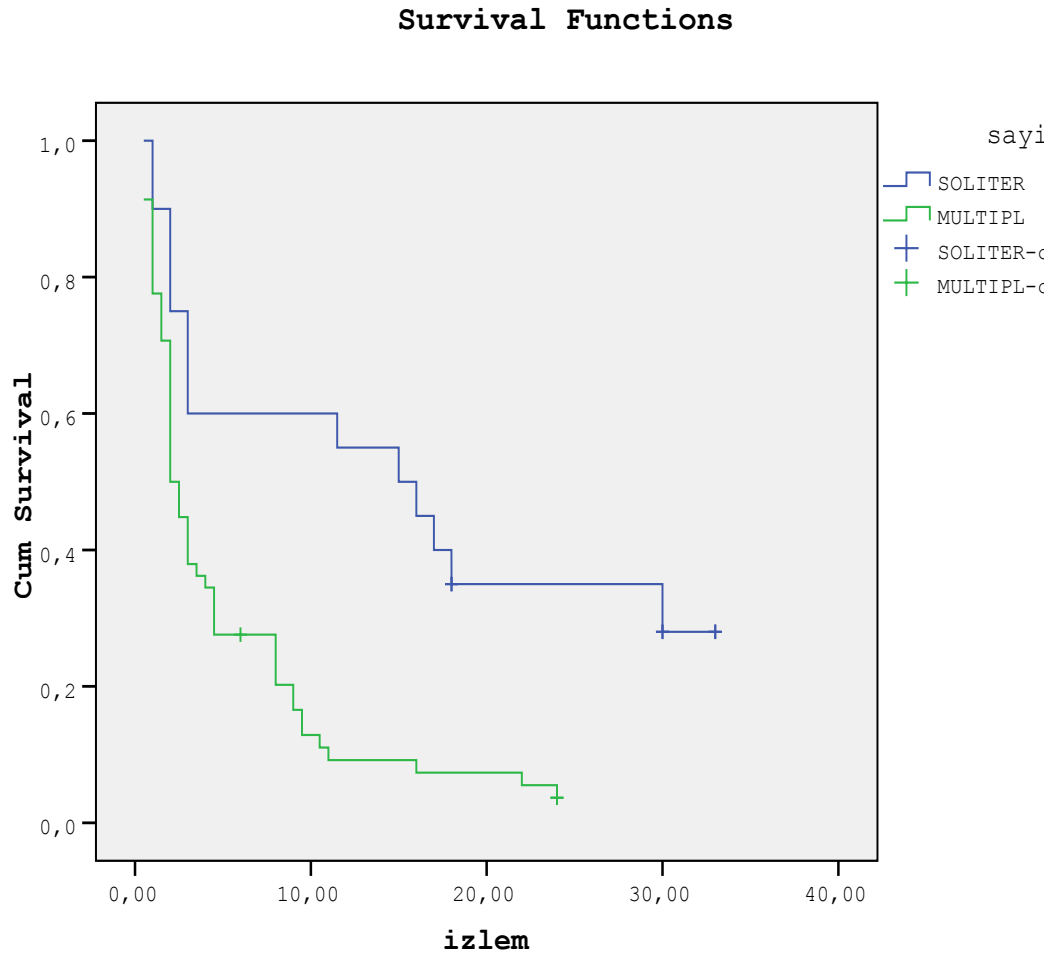
Şekil 6: Karaciğerde kitle olan olguların sigara kullanımının sağkalım ile ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, vücut kitle indeksi (vki) ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,004**). Vki $\geq$ 25 kg/m² olanların sağkalımı (ort. 11,1 $\pm$ 1,87 ay), vki< 25 kg/m² olanlara (ort. 5,2 $\pm$ 1,25 ay) göre daha iyi bulundu (şekil 7).



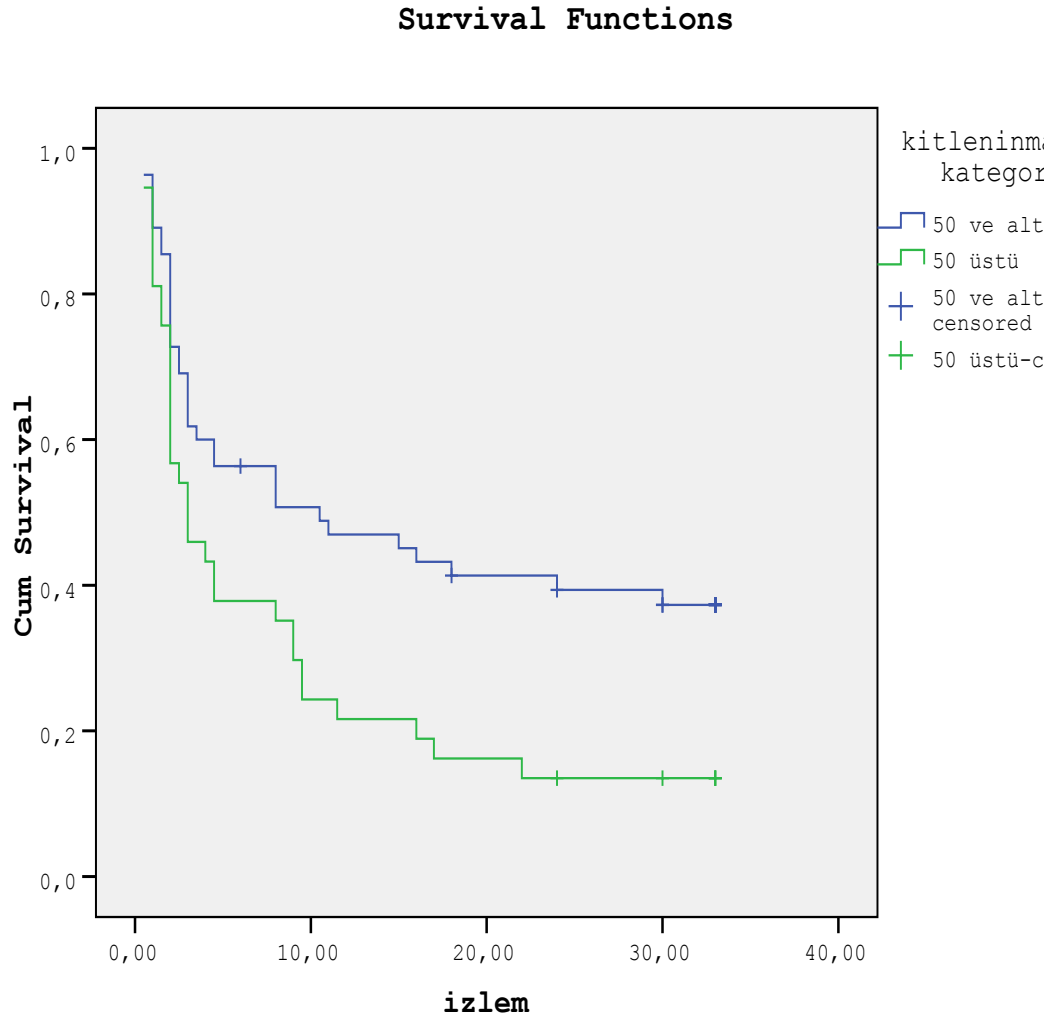
Şekil 7: Karaciğerin malign kitlelerinde vki - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, kitle sayısı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,000**). Soliter kitlesi olanların sağkalımı (ort. $16,0 \pm 2,94$ ay), multipl kitleleri olanlara (ort. $5,1 \pm 0,82$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 8).



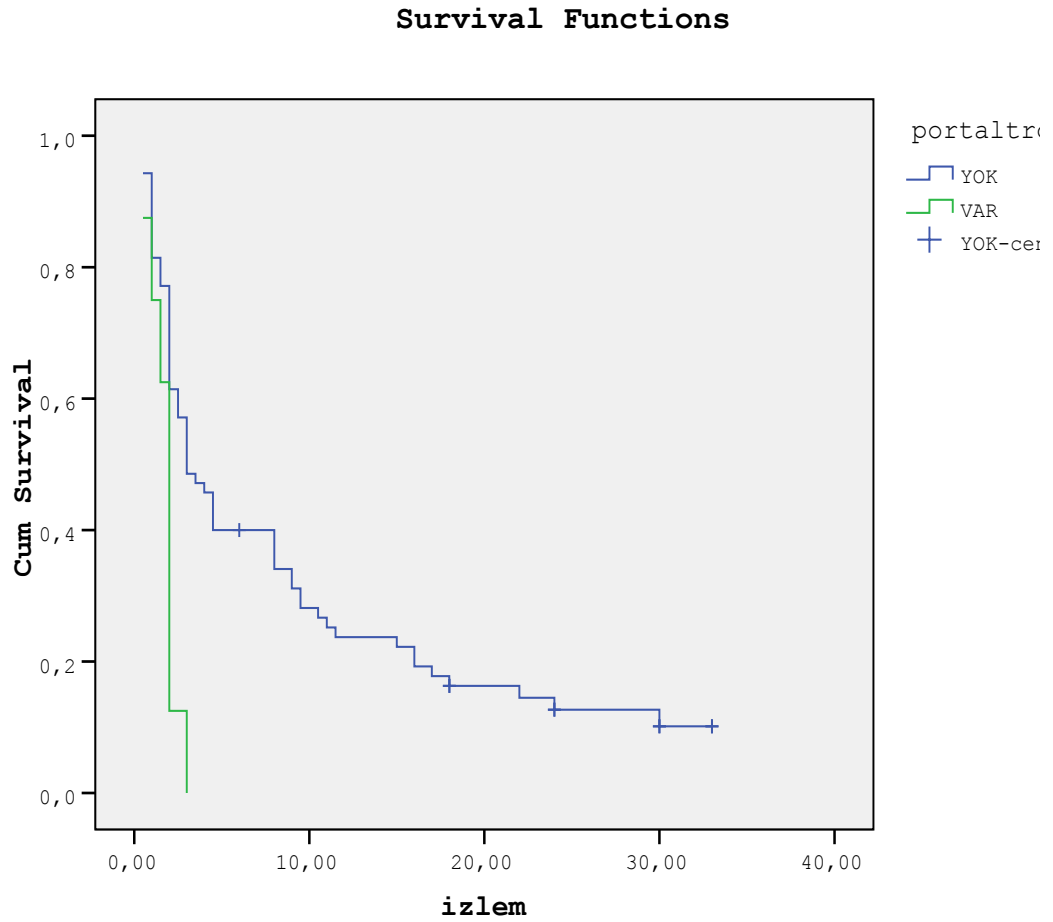
Şekil 8: Karaciğerin malign kitlelerinde kitle sayısı - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde kitlesi olan olguların, kitle boyutu ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,009**). Kitle maximum (max.) çapı≤ 50 mm olanların sağkalımı (ort. 16,1 ±1,92 ay), kitle max. çapı> 50 mm olanlara (ort. 8,7 ±1,77 ay) göre daha iyi bulundu (şekil 9).



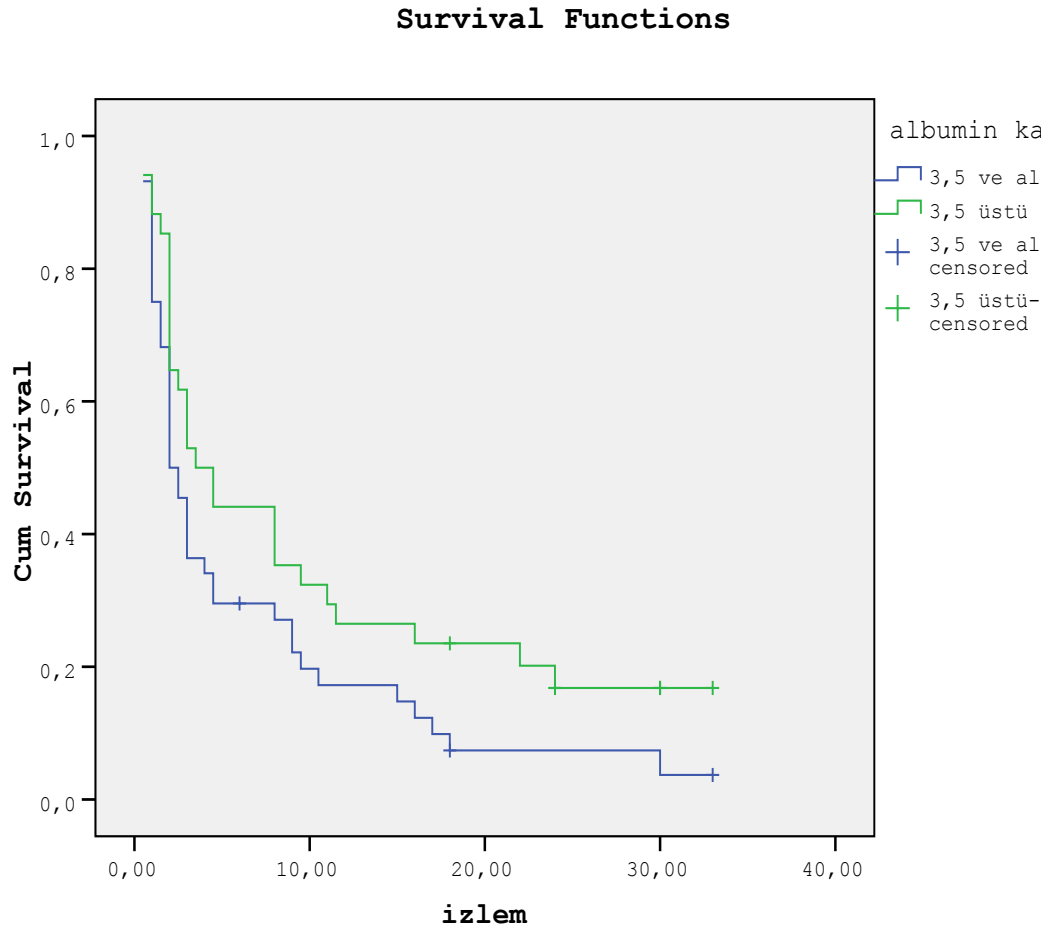
Şekil 9: Karaciğerde kitle olan olguların kitle boyutu - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, portal trombüs varlığı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,004**). Portal trombüsü olmayanların sağkalımı (ort. $8,9 \pm 1,26$ ay), portal trombüsü olanlara (ort. $1,7 \pm 0,26$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 10).



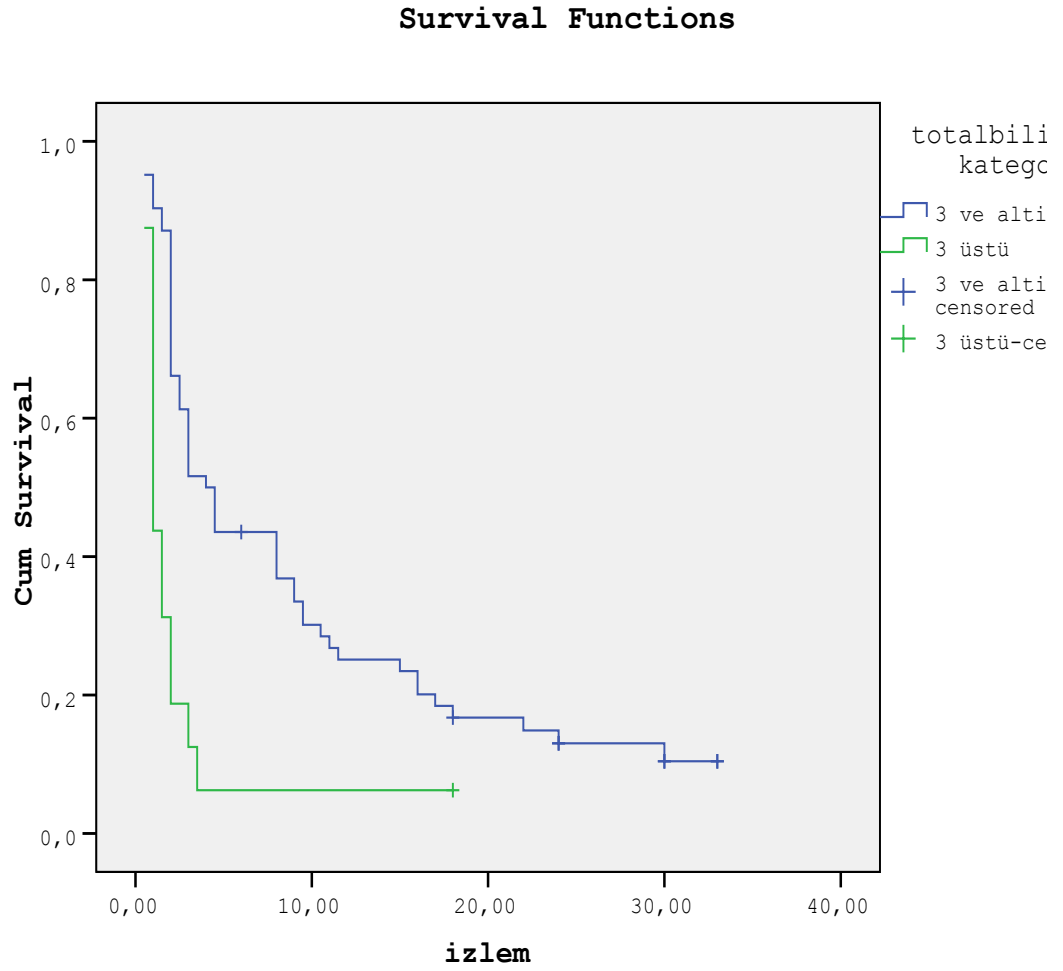
Şekil 10: Karaciğerin malign kitlelerinde portal trombüs varlığı - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitleleri olan olguların, albumin değeri ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı (**p= 0,054**). Albumin değeri> 3,5 gr/dl olanların sağkalımı (ort. 10,4±2,00 ay), albumin değeri≤ 3,5 gr/dl olanlara (ort. 6,4 ±1,30 ay) göre daha iyi bulundu (şekil 11).



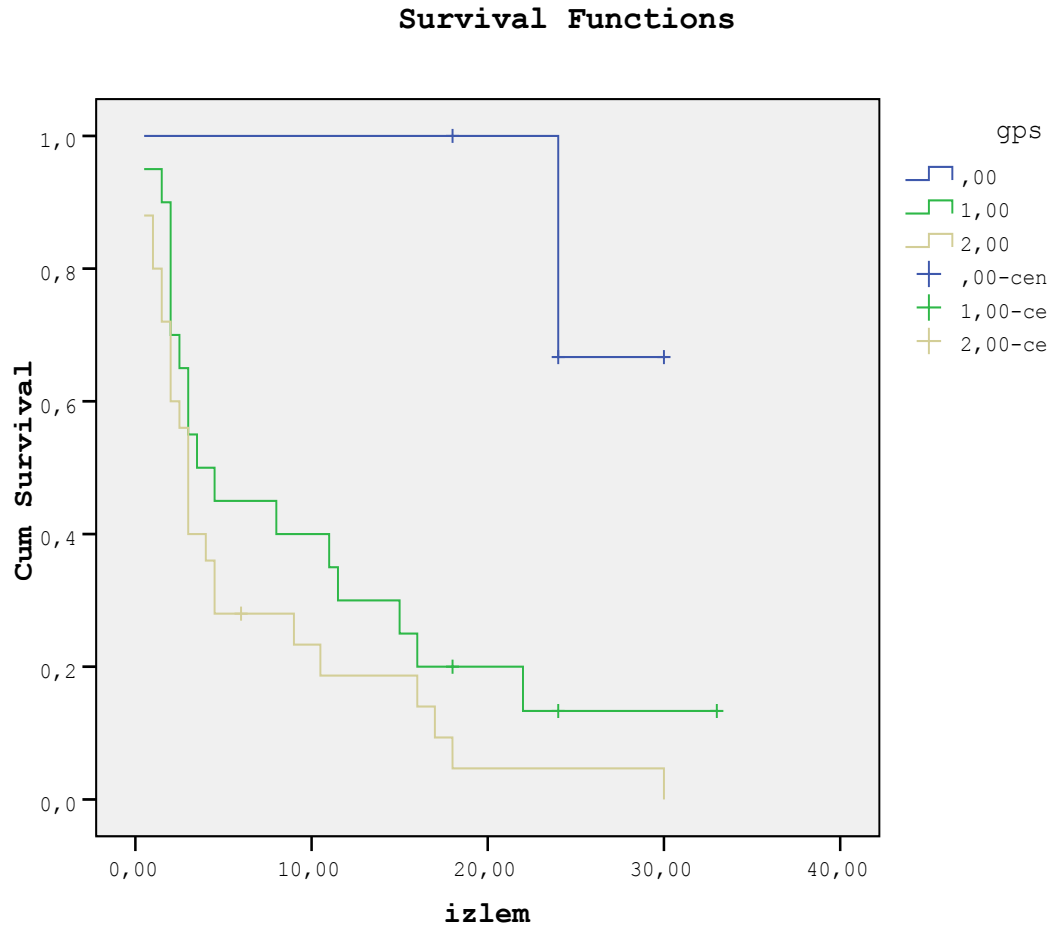
Şekil 11: Karaciğerin malign kitlelerinde albumin değeri - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, total bilirubin değeri ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,000**). Total bilirubin değeri $\leq 3,0$ mg/dl olanların sağkalımı (ort. $9,4 \pm 1,34$ ay), total bilirubin değeri $> 3,0$ mg/dl olanlara (ort. $9,4 \pm 1,34$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 12).



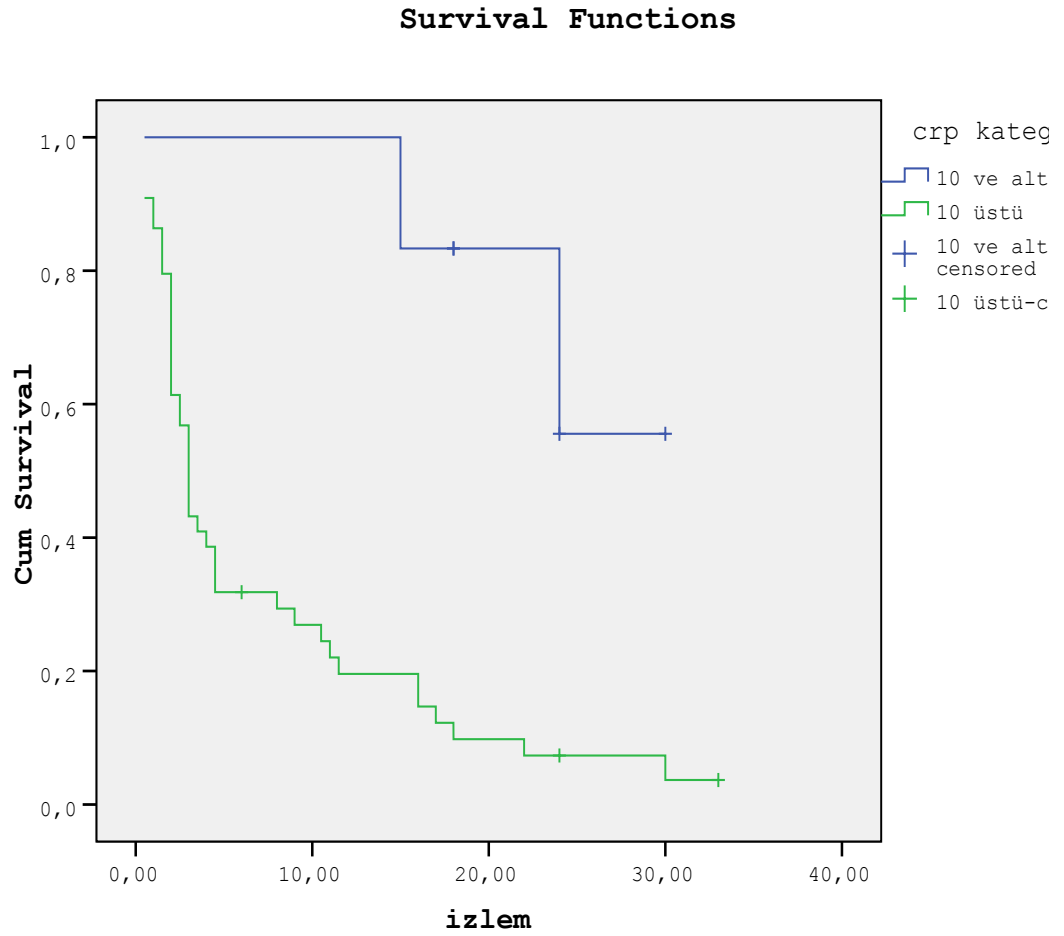
Şekil 12: Karaciğerin malign kitlelerinde total bilirubin değeri - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, glasgow prognostic score (GPS) ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,006**). GPS 0 olanların sağkalımı ort. $28,0 \pm 1,63$ ay, GPS 1 olanların sağkalımı ort. $10,2 \pm 2,42$ ay, GPS 2 olanların sağkalımı ort. $6,2 \pm 1,56$ ay saptandı (şekil 13).



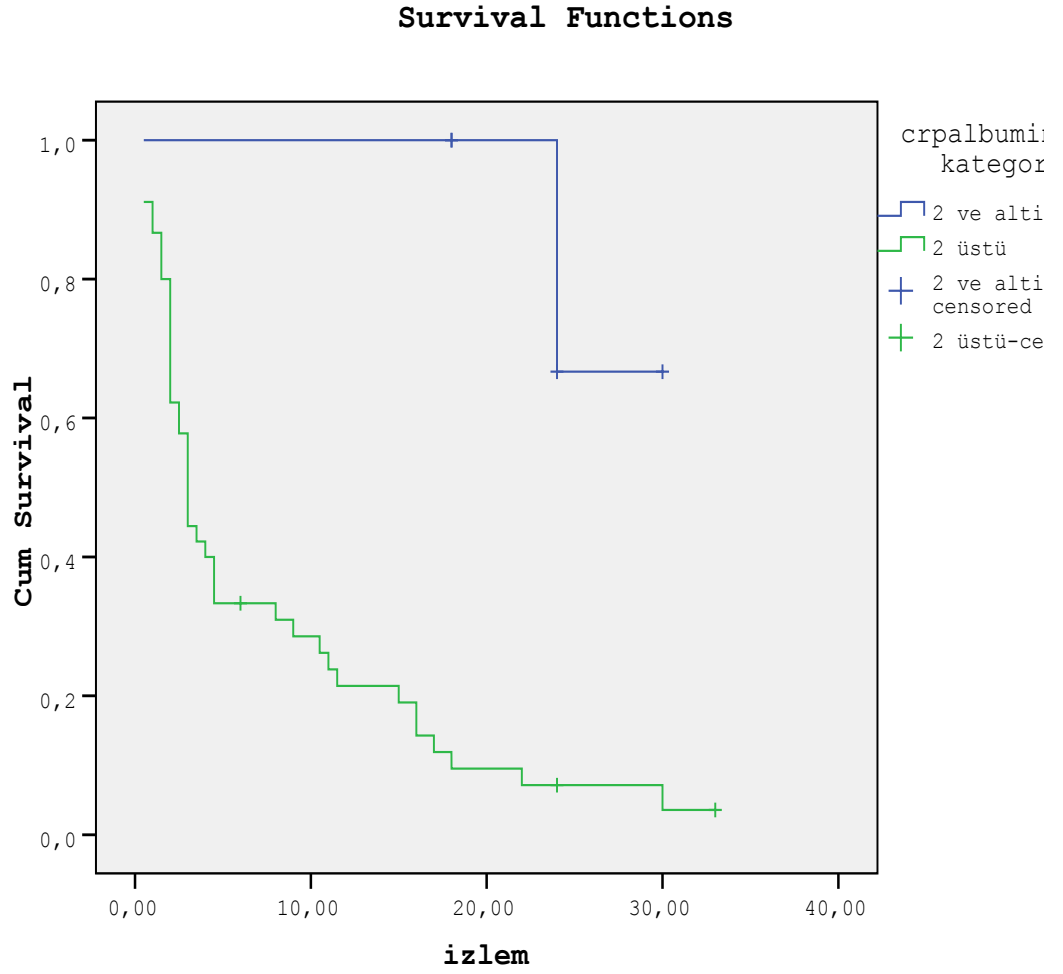
Şekil 13: Karaciğerin malign kitlelerinde gps - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, C-reaktif protein (CRP) değeri ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,001**). $CRP \leq 10$ mg/l olanların sağkalımı (ort. $25,8 \pm 2,40$ ay), $CRP > 10$ mg/l olanlara (ort. $7,2 \pm 1,33$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 14).



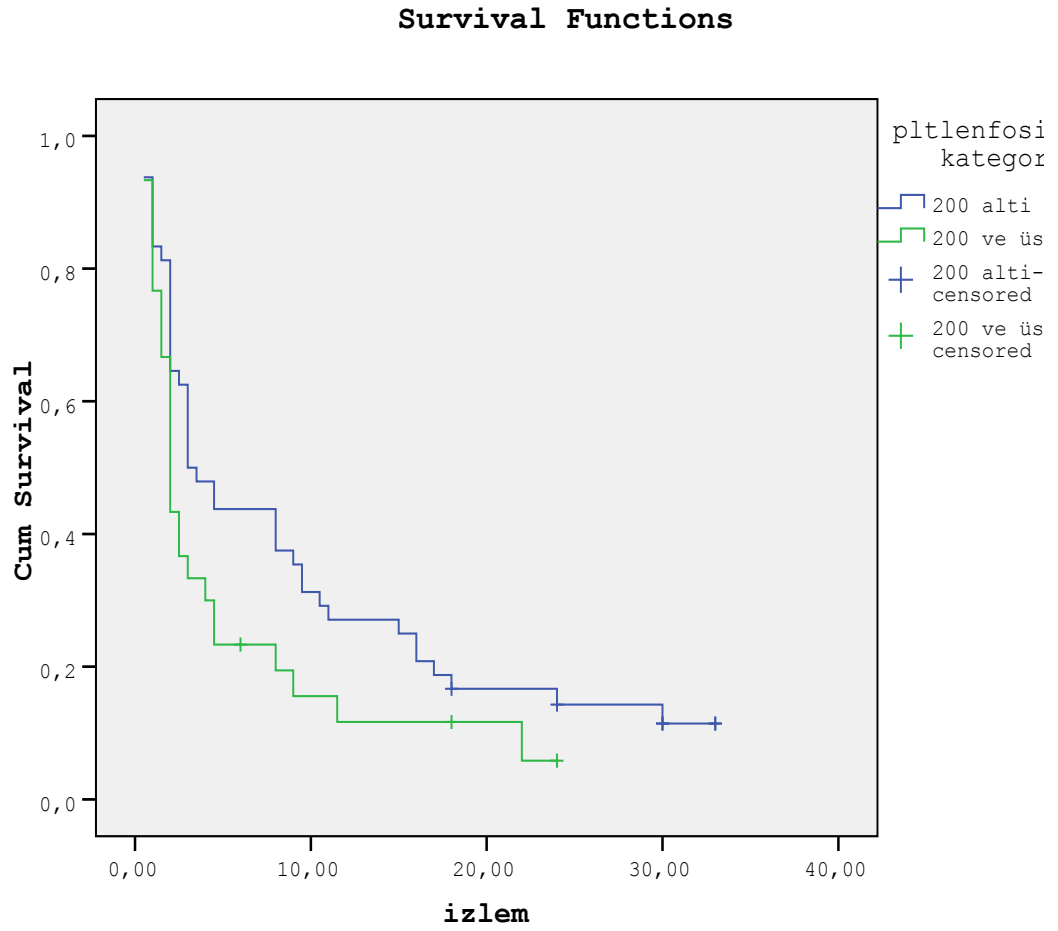
Şekil 14: Karaciğerin malign kitlelerinde CRP değeri - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, CRP/albumin oranı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,001**). CRP/albumin $\leq$ 2 olanların sağkalımı (ort. 28,0 $\pm$ 1,63 ay), CRP/albumin $>$ 2 olanlara (ort. 7,4 $\pm$ 1,31 ay) göre daha iyi bulundu (şekil 15).



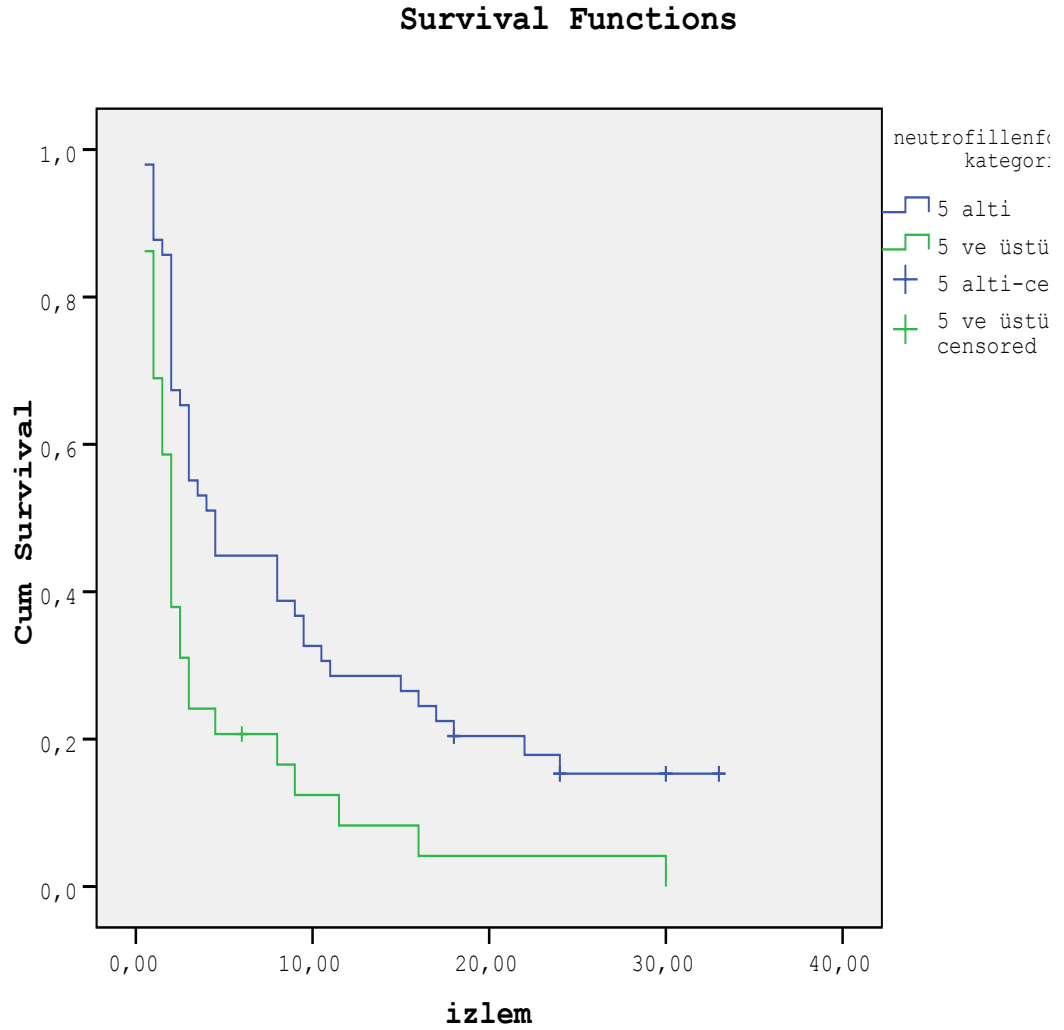
Şekil 15: Karaciğerin malign kitlelerinde CRP/albumin oranı - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, Platalet/lenfosit (Plt/lenfosit) oranı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı (**p= 0,068**). Plt/lenfosit< 200 olanların sağkalımı (ort. $9,6 \pm 1,56$ ay), plt/lenfosit $\geq$ 200 olanlara (ort. $5,3 \pm 1,29$ ay) göre daha iyi bulundu (şekil 16).



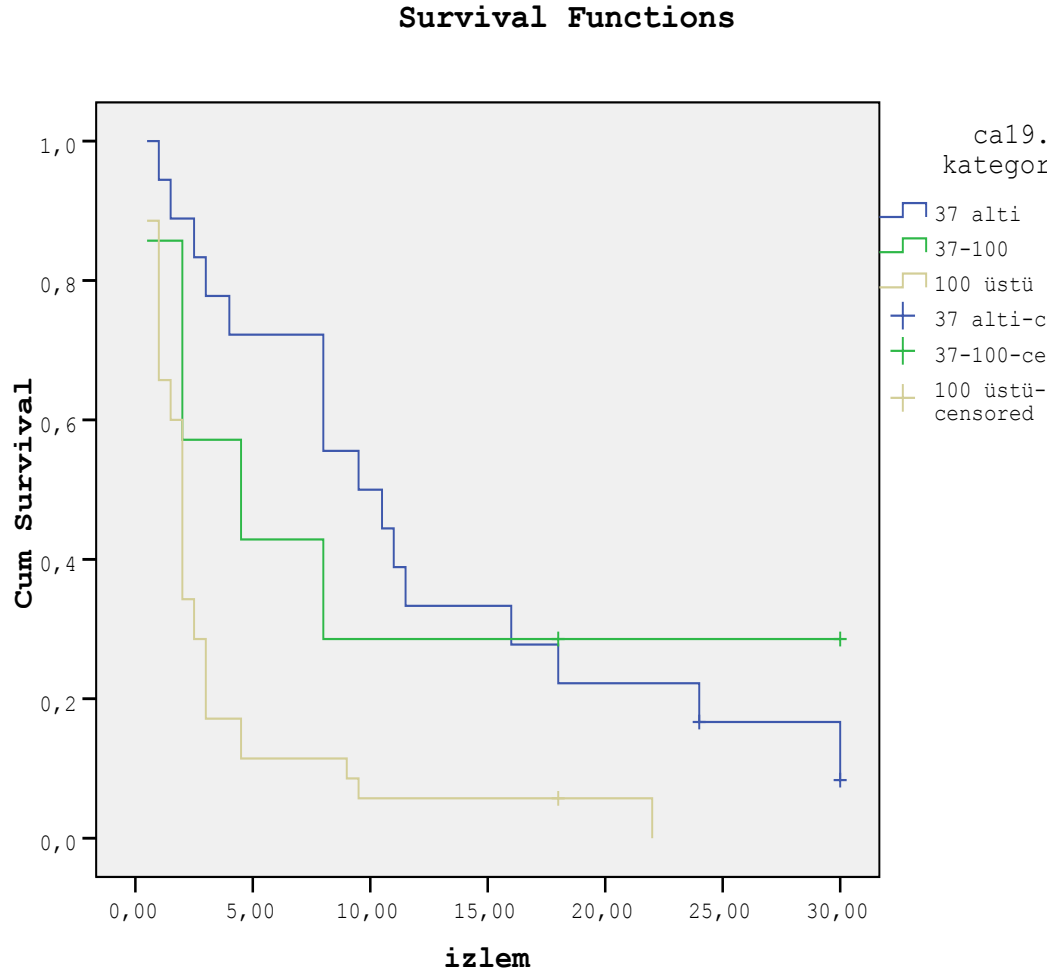
Şekil 16: Karaciğerin malign kitlelerinde plt/lenfosit oranı - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, nötrofil/lenfosit oranı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,001**). Nötrofil/lenfosit< 5 olanların sağkalımı (ort. 10,3±1,61 ay), nötrofil/lenfosit≥ 5 olanlara (ort. 4,4 ±1,27 ay) göre daha iyi bulundu (şekil 17).



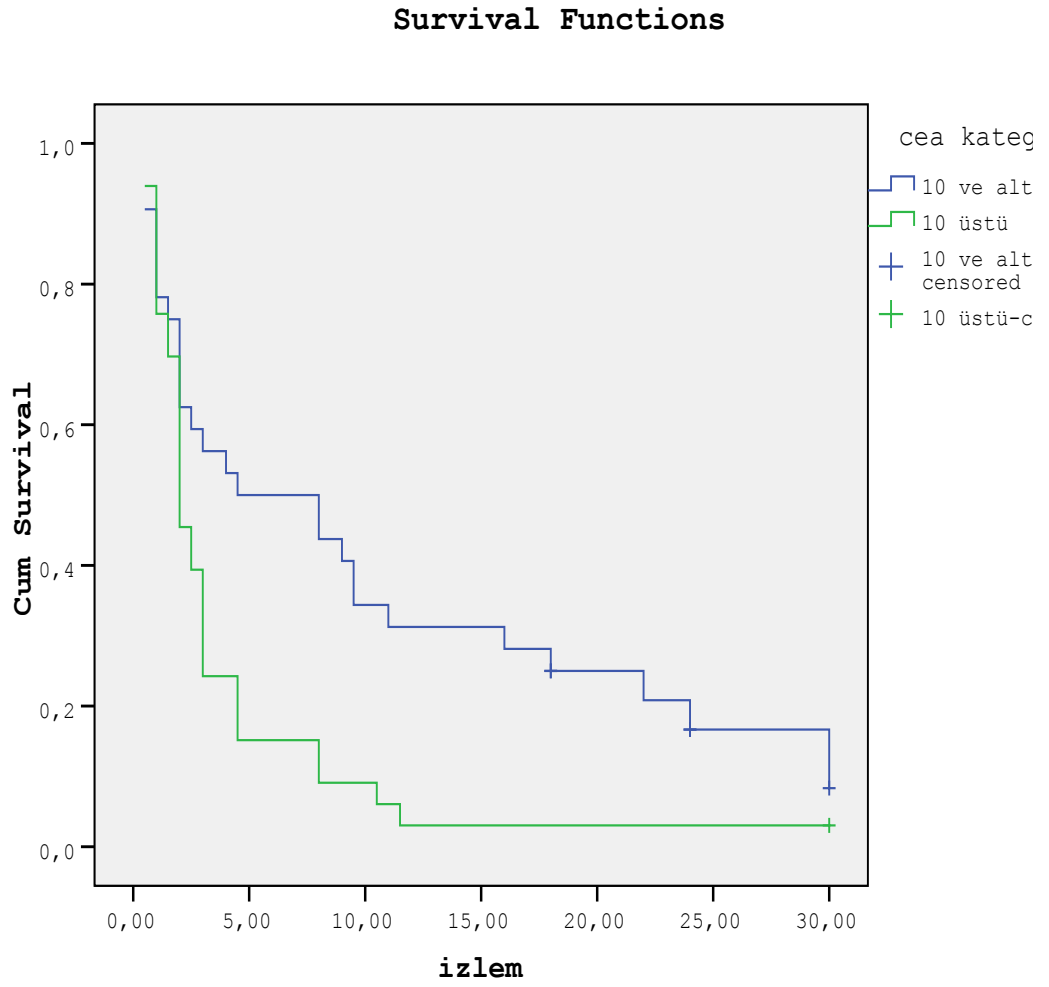
Şekil 17: Karaciğerin malign kitlelerinde nötrofil/lenfosit oranı - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, CA 19-9 değeri ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,000$). CA 19-9< 37 U/ml olanların sağkalımı ort. $12,5 \pm 2,35$ ay, CA 19-9 değeri 37-100 U/ml olanların sağkalımı ort. $11,0 \pm 4,61$ ay, CA 19-9> 100 U/ml olanların sağkalımı ort. $3,4 \pm 0,85$ ay saptandı (şekil 18).



Şekil 18: Karaciğerin malign kitlelerinde CA 19-9 değeri - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, CEA değeri ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,009**). CEA $\leq$ 10 ng/ml olanların sağkalımı (ort. 10,6 $\pm$ 1,96 ay), CEA> 10 ng/ml olanlara (ort. 3,8 $\pm$ 0,92 ay) göre daha iyi bulundu (şekil 19).



Şekil 19: Karaciğerin malign kitlelerinde CEA değeri - sağkalım ilişkisi

Karaciğerde kitlesi olanlarda prognostik faktörlerin sağkalım ve süresine göre dağılımları tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9: Karaciğerde kitlesi olanlarda prognostik faktörlerin sağkalım ve süresine göre dağılımları

Değişkenler		Sağkalım		Sağkalım süresi (ay)	p
		Sağ	Ex	Mean ±SH	
		Hasta sayısı	Hasta sayısı		
Cinsiyet	K	21	24	18,7 ±2,13	0,000
	E	6	45	7,8 ±1,44	
Malign tümörlerde vki	25 altı	1	38	5,2 ±1,25	0,004
	25 ve üstü	8	31	11,1 ±1,87	
Sigara	Kullanmıyor	21	28	17,8 ±2,03	0,000
	Kullanıyor	6	41	7,9 ±1,53	
Malign tümörlerin orijini	Primer	6	28	11,3 ±2,07	0,026
	Metastatik	3	41	5,2 ±0,94	
Malign tümörlerin kitle sayısı	Soliter	6	14	16,0 ±2,94	0,000
	Multipl	3	55	5,1 ±0,82	
Kitlenin max. çapı	50 ve altı	21	34	16,1 ±1,92	0,009
	50 üstü	5	32	8,7 ±1,77	
Malign tümörlerde portal trombüs	Var	0	8	1,7 ±0,26	0,004
	Yok	9	61	8,9 ±1,26	
Malign tümörlerde albümin	3,5 ve altı	3	41	6,4 ±1,30	0,054
	3,5 üstü	6	28	10,4 ±2,00	
Malign tümörlerde total bilirubin	3 ve altı	8	54	9,4 ±1,34	0,000
	3 üstü	1	15	2,4 ±1,02	
Malign tümörlerde GPS	0	2	1	28,0 ±1,63	0,006
	1	3	17	10,2 ±2,42	
	2	1	24	6,2 ±1,56	
Malign tümörlerde CRP	10 ve altı	4	2	25,8 ±2,40	0,001
	10 üstü	3	41	7,2 ±1,33	
Malign tümörlerde Crp/albumin oranı	2 ve altı	2	1	28,0 ±1,63	0,001
	2 üstü	3	42	7,4 ±1,31	
Malign tümörlerde Plt/lenfosit oranı	200 altı	6	42	9,6 ±1,56	0,068
	200 ve üstü	3	27	5,3 ±1,29	
Malign tümörlerde nötrofil/lenfosit oranı	5 altı	8	41	10,3 ±1,61	0,001
	5 ve üstü	1	28	4,4 ±1,27	
Malign tümörlerde CA19-9	37 altı	2	16	12,5 ±2,35	0,000
	37-100	2	5	11,0 ±4,61	
	100 üstü	1	34	3,4 ±0,85	
Malign tümörlerde CEA	10 ve altı	5	27	10,6 ±1,96	0,009
	10 üstü	1	32	3,8 ±0,92	

V. TARTIŞMA

Abdominal yakınmalar veya asemptomatik kişilerde yapılan muayeneler ile görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanımı sonucu daha fazla hepatik kitle saptanmaktadır. Karaciğerde çeşitli yöntemlerle saptanan kitle lezyonlarının, öncelikle benign-malign ayrımının yapılması gerekmektedir. Genel popülasyonda benign karaciğer lezyonlarının görülme sıklığı %20'leri aşmaktadır. Benign fokal lezyonların çoğu asemptomatiktir ve başka nedenler ile yapılan görüntüleme işlemleri sırasında tesadüfen saptanırlar (1). Karaciğerin en sık benign kistik lezyonu basit kist iken, en sık vasküler benign tümörü hemanjiom ve en sık vasküler olmayan benign tümörü ise FNH'dır. Benign lezyonlar, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürler (23, 38). Genel olarak soliterdirler ve 5 cm'in altındadırlar. Basit kist, hemanjiom, FNH gibi benign karaciğer lezyonlarının pek çoğu asemptomatik olarak kalırlar, büyümmezler, tedavi ve takip gerektirmezler (2). Bunların tersine ciddi komplikasyon riski nedeni ile 5 cm'den büyük hepatik adenomlar ve ağırlı gibi semptomlara yol açan dev hemanjiomlar cerrahi rezeksiyon endikasyonu taşırlar (44). Çalışmamızda karaciğerde kitlesi olan 96 hastanın 18'inde (%18,75) benign kitle saptandı. Hastaların hepsi asemptomatikti. Benign kitlesi olan hastaların 8'inde benign tümör, bunların da 6'sında hemanjiom saptandı. 18 hastanın 17'si kadın, 1'i erkekti. 13 hastada benign kitle soliter iken, 5 hastada multipldi. Kitle boyutu minimum 15 mm, maksimum 54,2 mm olarak belirlendi. 1 kist hidatik hastasına kistektomi, 1 granülamatöz inflamasyonu olan hastaya antitüberküloz tedavi başlandı. Diğer hastalar tedavisiz izlendi. 33 aylık izlem sonunda hastaların kitle boyutlarında artış saptanmadı; hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi ve hepsi sağdı. Sonuçlarımız literatürler ile uyumlu olarak bulundu.

Karaciğerde malign karakterli bir lezyon tesbit edildiğinde ise, bunun primer karaciğer tümörü mü yoksa metastatik bir lezyon mu olduğunun belirlenmesi gerekir. Karaciğerin en sık primer malign tümörü HCC'dir. Dünyada 5. sıklıkta görülen kanser olup, kanser ölümlerinde akciğer ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer alır (3-5). Türkiye'de HCC sıklıkla daha ileri

yaşlarda ve sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Etyolojide en sık HBV enfeksiyonu, ikinci sırada HCV enfeksiyonu ve buna bağlı oluşan siroz sorumludur (65). Medyan sağkalım yaklaşık 6 ile 20 aydır (6). HCC’de en etkili tedavi yöntemi cerrahi tedavidir, ancak hastaların çoğunluğu tanı esnasında tümör yayılımı veya altta yatan karaciğer hastalığının ağırlığı nedeniyle cerrahi açısından geç kalmaktadırlar.

Kolanjiosellüler karsinom, ikinci en sık görülen primer karaciğer kanseridir ve primer karaciğer kanserlerinin %10-15’ini oluşturur (7-9). Kolanjiosellüler karsinomlarda tüm evreler dahil edildiğinde 5 yıllık sağkalım %5-10’dur. Seçilmiş hastalarda küratif rezeksiyonlara rağmen kolanjiosellüler karsinomlarda 5 yıllık sağkalım %14-40 olarak bildirilmektedir (7,9).

Karaciğer, lenf nodlarından sonra metastatik lezyonların en sık görüldüğü ikinci organdır (10). Karaciğerin en sık görülen malign tümörü metastaz olup primer tümörlerden 20 kat fazla görülmektedir (11). Karaciğere en sık metastaz yapan tümörler kolon, meme, akciğer, pankreas kanserleri ve malign melanomdur. Karaciğer metastazlarının sayısı, büyüklükleri, lokalizasyonu primer tümörün hem prognozunu hem de seçilecek tedavi yöntemini belirlemede çok önemlidir.

Çalışmamızda karaciğerde kitlesi olan 96 hastanın 78’inde malign kitle saptandı. Malign kitlelerin 34’ü (%43,5) primer, 44’ü (%56,5) metastatik olarak belirlendi. Primer malign karaciğer kitlesi olanların 19’u (%55,8) HCC, 15’i (%44,2) kolanjiosellüler karsinomdu.

Uzunalımoğlu ve arkadaşlarının çok merkezli, tüm Türkiye’yi kapsayan çalışmalarında HCC’nin etyolojisinde HBV %56, HCV %23,2, alkol %15,9 ve kriptojenik %16,3 olarak belirlenmiştir (65). Çalışmamızda 19 HCC hastasının etyolojisine bakıldığında 11’inde (%58) HBV, 2’sinde (%10,5) HCV vardı. 6’sının (%31,5) etyolojisi bulunamadı. Çalışmamızdaki HBV sonuçları Türkiye’de yapılan çalışmayla benzer bulunmakla beraber; çalışmamızda hastalarda alkol kullanım öyküsü olmadığı için etyolojisi bilinmeyenlerin yüzdesi daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde metastatik karaciğer kanserlerinde sağkalımın primer karaciğer kanserlerine göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (118). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tümör orijini ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,026**). Primer tümörlerin sağkalımı (ort. 11,3±2,07 ay), metastatik tümörlere (ort. 5,2±0,94 ay) göre daha iyi bulundu.

Yetişkin erkeklerde karaciğer kanseri, dünyada beşinci sırada en sık tanı alan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. Yetişkin kadınlarda ise yedinci sırada en sık teşhis edilen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin altıncı önde gelen nedenidir (119). Xiao ve arkadaşlarının 2493 HCC'li TACE uygulanan hastada yaptığı çalışmada, erkek cinsiyette sağkalımın kötü olduğu saptanmıştır ($p < 0,022$) (120). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak karaciğerde kitlesi olan olguların, cinsiyeti ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,000**). Kadın hastaların sağkalımı (ort. 18,7±2,13 ay), erkek hastalara (ort. 7,8±1,44 ay) göre daha iyi bulundu.

Sigara, kanser gelişiminde ve kansere bağlı mortalitede önlenabilir bir risk faktörüdür. Japonya'da endemik bir bölgede sigara ve karaciğer kanseri ilişkisi üzerine prospektif bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada sigaranın karaciğer kanseri ve mide kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (121). Ayrıca sigara kullanımı karaciğer kanser mortalitesini de arttırmaktadır. Meyer J ve arkadaşları tarafından yapılan İsviçre'de 35784 hastanın katıldığı çalışmada sigara kullanımının kansere bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (122). Pang ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, 7 ülkeden 4 milyon katılımcının olduğu 27 makale değerlendirilmiş. Karaciğer kanser mortalitesinin hazard ratio'su sigara içenler için 1.45, içmeyenler için 1.16 olarak bulunmuş ve mortalite riski artmış olarak saptanmıştır (123). Xiao ve arkadaşlarının 2493 HCC'li TACE uygulanan hastada yaptığı çalışmada, sigara içenlerde sağkalımın kötüleştiği saptanmıştır ($p < 0,001$) (120). Çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak karaciğerde kitlesi olan olguların, sigara kullanımı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptandı (**p= 0,000**). Sigara kullanmayanların sağkalımı (ort. 17,8±2,03 ay), sigara kullananlara (ort. 7,9±1,53 ay) göre daha iyi bulundu.

Kanser kaşeksisi, progresif kilo kaybı, anoreksi, yağ ve kas dokusunda kayıp ile kendini gösteren paraneoplastik bir sendromdur (124). Tümör, immün sistemi etkileyerek pek çok metabolik bozukluğa yol açmaktadır. Sonuç olarak da anoreksi, protein yıkımı, lipoliz ve malnütrisyon ortaya çıkmaktadır (125). Kanser kaşeksisinin etiyolojisinde iki önemli etken vardır. Bunlar gıda alımında azalma ve metabolik dengenin katabolizma lehine bozulmasıdır. Kanser kaşeksisinde başta IL-1, IL-6, TNF-alpha başta olmak üzere, proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir (126). Genelde termial dönem hastaları ile ilişkilendirilse de erken evrelerde de oluşabilir. Kanser hastalarının %63'ünde kilo kaybı gelişmektedir. Kaşeksi, yaşam kalitesi ve sağkalım üzerinde olumsuz etkiye sahip olup, kanser hastalarının yaklaşık %30'unda ölüm nedenidir (127). Martin ve arkadaşlarının 1473 akciğer ve gastrointestinal kanserleri üzerinde yaptığı çalışmada, kilo kaybı, kas kitlesi kaybı ve kas atenüasyonu ile kötü sağkalım bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir ($p < 0,01$) (128). Dewys ve arkadaşlarının 3407 kemoterapi öncesi kanser hastası üzerinde yaptığı çalışmada, kilo kaybı azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (129). Biz de çalışmamızda vki'nin karaciğer malignitesi sağkalımı üzerine etkisini değerlendirdiğimizde, literatürlerle uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,004**). $Vki \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanların sağkalımı (ort. 11,1±1,87 ay), $vki < 25 \text{ kg/m}^2$ olanlara (ort. 5,2±1,25 ay) göre daha iyi bulundu.

Karaciğer kanserlerinde sağkalımı etkileyen çeşitli prognostik faktörler vardır. Tümöre ait faktörlerden tümör sayısının ve boyutunun sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Xiao ve arkadaşlarının 2493 HCC'li TACE uygulanan hastada yaptığı çalışmada, tümör sayısı arttıkça sağkalımın kötüleştiği saptanmıştır ($p < 0,001$) (120). Saito ve arkadaşlarının 912 HCC'li hastada yaptığı çalışmada da tümör sayısı (soliter/multipl) sağkalımla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p < 0,0001$) (130). Ancak tümör sayısının primer ve metastatik karaciğer kanserlerin hepsini içeren çalışma

yapılmamıştır. Biz, çalışmamızda tüm karaciğer malignitelerinde tümör sayısı ile sağkalımı değerlendirdiğimizde literatürlerle benzer sonuçlar elde ettik (**p= 0,000**). Soliter kitlesi olanların sağkalımı (ort. 16,0±2,94 ay), multipl kitlesi olanlara (ort. 5,1±0,82 ay) göre daha iyi bulundu.

Huang WJ ve arkadaşlarının 230 evre I HCC'li hastada yaptığı çalışmada tümör boyutu sağkalım ile ilişkili olduğu ve düşük tümör boyutunun daha uzun sağkalımı gösterdiği saptanmıştır (131). Chen YL ve arkadaşlarının 140 HCC'li hastada yaptığı çalışmada tümör boyutunun sağkalımda bağımsız değişken olduğu gösterilmiştir ($p= 0,036$) (132). Holowko W ve arkadaşlarının 135 kolon kanseri karaciğer metastazı olan hastada yaptığı çalışmada, en büyük tümör boyutunun sağkalımla etkili olduğu görülmüştür ($p= 0,033$) (133). Shen ve arkadaşlarının 429 intrahepatik kolanjiosellüler karsinom tanılı hastada yaptığı çalışmada tümör boyutunun sağkalımla ilişkili olduğu ve boyut arttıkça sağkalımın azaldığı gösterilmiştir ($p= 0,046$) (134). Çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak karaciğerde kitlesi olan olguların, kitle boyutu ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,009**). Kitle maximum (max.) çapı≤ 50 mm olanların sağkalımı (ort. 16,1 ±1,92 ay), kitle max. çapı> 50 mm olanlara (ort. 8,7 ±1,77 ay) göre daha iyi bulundu.

Portal ven trombozu (PVT), karaciğerin en sık vasküler problemlerindendir. Belirgin mortalite ve morbiditeye neden olur. Prevelansı %1 olmakla beraber değişen risk gruplarında %26'ya kadar çıkabilmektedir. PVT'nin nedenleri siroz, hepatobiliyer maligniteler, batın içi enfeksiyonlar, inflamatuvar ve myeloproliferatif hastalıklardır. PVT, eğer malign bir hastalık nedeniyle geliştirse bu durumda prognoz oldukça kötüdür (135). Cai ve arkadaşlarının 299 HCC'li hepatektomi uygulanan hastada yaptığı çalışmada, PVT olan ve olmayan hastaların median sağkalım süreleri sırasıyla 5 ve 20 ay olarak saptanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p< 0,01$) (136). Xiao ve arkadaşlarının 2493 HCC'li TACE uygulanan hastada yaptığı çalışmada, portal ven trombozu varlığında sağkalımın kötüleştiği saptanmıştır ($p< 0,0001$) (120). Biz, çalışmamızda

portal trombüsün sağkalım üzerine etkisini tüm karaciğer malignitelerinde değerlendirdiğimizde literatürlerle uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,004**). Portal trombüsü olmayanların sağkalımı (ort. $8,9 \pm 1,26$ ay), portal trombüsü olanlara (ort. $1,7 \pm 0,26$ ay) göre daha iyi bulundu.

Bir diğer prognostik faktör olan serum albumin, morbidite ve mortalitenin güvenilir bir göstergesidir. Karaciğerde sentezlenir ve yarılanma ömrü uzundur. Birçok faktörden etkilenir. Hem karaciğer rezervini ve beslenme durumunu gösterir hem de negatif akut faz reaktanıdır. Algin ve arkadaşlarının 68 primeri bilinmeyen karaciğer metstatazi olan hastada yaptığı çalışmada albumin düşüklüğü kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur ($p= 0,003$) (137). Saito ve arkadaşlarının 912 HCC'li hastada yaptığı çalışmada albumin düzeyi sağkalımla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p< 0,0001$) (130). Biz, çalışmamızda albumin değerinin sağkalım üzerine etkisini tüm karaciğer malignitelerinde değerlendirdiğimizde literatürlerle uyumlu istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı (**p= 0,054**). Albumin değeri $> 3,5$ gr/dl olanların sağkalımı (ort. $10,4 \pm 2,00$ ay), albumin değeri $\leq 3,5$ gr/dl olanlara (ort. $6,4 \pm 1,30$ ay) göre daha iyi bulundu. Farkın anlamlılığa yakın çıkmasının nedeni olgu sayısının literatürlerle karşılaştırdığımızda daha az olmasıdır.

Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerden biri de total bilirubin düzeyidir. Hem karaciğer rezervini hem de biliyer obstrüksiyonu gösterir. Total bilirubin düzeyinin yüksek olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği literatürlerde çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Carr ve arkadaşlarının 2416 HCC hastasının alındığı çalışmada, yüksek bilirubin düzeyleri artmış PVT, artmış AFP ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ($p< 0,001$) (138). Saito ve arkadaşlarının 912 HCC'li hastada yaptığı çalışmada total bilirubin düzeyi sağkalımla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p= 0,0009$) (130). Lee YH ve arkadaşlarının 1106 HCC hastalarında yaptığı çalışmada total bilirubin düzeyinin yüksek olması kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur ($p= 0,016$) (139). Biz, çalışmamızda total bilirubin değerinin sağkalım üzerine etkisini tüm karaciğer malignitelerinde değerlendirdiğimizde literatürlerle

uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,000**). Total bilirubin değeri ≤ 3,0 mg/dl olanların sağkalımı (ort. 9,4±1,34 ay), total bilirubin değeri > 3,0 mg/dl olanlara (ort. 9,4±1,34 ay) göre daha iyi bulundu.

GPS (Glasgow Prognostic score), artmış CRP ve azalmış albumin düzeyleri olmak üzere akut faz reaktanlarının kombine edilerek oluşturulan kümülatif inflamasyon temelli prognostik bir skorudur (tablo 10). Skor yükseldikçe, kanser spesifik sağkalım bütün kanser türlerinde azalmaktadır. Altmışın üzerinde çalışmada (>30.000 hasta) farklı kanser tiplerinde de bağımsız prognostik değeri saptanmıştır. Bu skor sadece kötü prognozu değil, aynı zamanda tedavi için terapötik bir hedef sağlar. Tedavi için sadece tümörün değil, sistemik inflamatuvar yanıtın da takibini vurgular (140).

Tablo 10: GPS (Glasgow Prognostic score)

	Puan
CRP ≤10 mg/dl ve albumin ≥3,5 g/dl	0
CRP >10 mg/dl	1
Albumin <3,5 g/dl	1
CRP >10 mg/dl ve albumin <3,5 g/dl	2

Kinoshita ve arkadaşlarının 2005-2011 yılları arasında 150 HCC'li hastada yaptığı retrospektif çalışmada GPS bağımsız olarak kötü sağkalımla ilişkilendirilmiştir (p= 0,002) (141). Proctor ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 4417 kansere bağlı ölümden modifiye GPS; yaş, cinsiyet ve tümörden bağımsız olarak azalmış sağkalımla ilişkilendirilmiştir (p< 0,001) (142). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak karaciğerde malign kitlesi olan olguların, GPS ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p= 0,006**). GPS 0 olanların sağkalımı ort. 28,0±1,63 ay, GPS 1 olanların sağkalımı ort. 10,2±2,42 ay, GPS 2 olanların sağkalımı ort. 6,2 ±1,56 ay saptandı. GPS 0 olanlarda prognozun, GPS 1 ve 2'ye göre daha iyi olduğu gösterildi.

CRP, inflamasyon sırasında kanda miktarı artan ve karaciğer ile yağ hücreleri tarafından üretilen akut faz reaktanıdır (143). Altta yatan malignite hepatositlerden CRP sentezini arttırmaktadır. Özellikle yaygın ve metastatik olmak üzere malign tümörlerin çoğunda akut faz cevabı olarak CRP yükselir (144). Yüksek plazma CRP düzeyleri kanser hastalarında kötü prognoza işaret etmektedir (145). Vücudun kansere cevabı inflamasyonla paralel olduğundan CRP, malignitenin progresyon veya regresyonunu göstermede diğer tümör belirleyicileri kadar duyarlıdır (146). Ancak nonspesifik bir akut faz reaktanı olması nedeniyle tanı ve takipteki değeri dikkatli ele alınmalıdır. Gerhardt ve arkadaşlarının 98 perihiler kolanjiyosellüler karsinomlu hastada yaptığı çalışmada ortalama sağkalım, CRP seviyesi < 12 mg/l ve CRP seviyesi ≥ 12 mg/l olanlarda değerlendirilmiştir. CRP seviyesi düşük olan hastalarda belirgin olarak ortalama sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir. ($p=0,009$) (147). Oh ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 318 HCC hastası incelenmiş ve CRP yüksekliği kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ($p<0,05$) (148). Zheng ve arkadaşlarının 1885 HCC hastasının incelendiği, 10 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde CRP yüksekliğinin kötü sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (149). Szkandera J ve arkadaşlarının tek bir merkezde yaptığı retrospektif çalışmada 474 pankreas kanseri hastası incelendiğinde CRP düzeyinin yüksekliği kötü prognozla ilişkili saptanmıştır ($p<0,05$) (150). Biz, çalışmamızda karaciğerde malign kitlesi olan olguların CRP değeri ile sağkalım ilişkisini değerlendirdiğimizde literatürlerle uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p=0,001$**). CRP ≤ 10 mg/l olanların sağkalımı (ort. $25,8 \pm 2,40$ ay), CRP > 10 mg/l olanlara (ort. $7,2 \pm 1,33$ ay) göre daha iyi bulundu.

CRP ve albumin düzeylerinin kanserlerde prognostik faktör olduğu ve sağkalımı etkilediğini bahsetmiştik. CRP/albumin oranının da kanser hastalarında prognozu belirleyebileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Çok değişkenli analizlerde CRP/albumin oranının bağımsız genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (151). Çalışmalar akciğer, özofagus, mide kanserlerinde ve HCC’lerde yapılmıştır. Zhou ve arkadaşlarının 367 akciğer kanseri hastada yaptığı çalışmada CRP/albumin oranı bağımsız prognostik

faktör olarak saptanmıştır ($p= 0,025$). Düşük CRP/albumin oranı olan hastalar yüksek olanlarla karşılaştırıldığında 1,34 kat artmış ölüm riski saptanmıştır (152). Wei XL ve arkadaşlarının 423 özofagus karsinom tanısı olan hastada yaptığı çalışmada, CRP/albumin oranının çok değişkenli analizde genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir ($p= 0,031$) (153). Kinoshita ve arkadaşlarının 186 HCC'li hastada yaptığı çalışmada yüksek CRP/albumin oranı tümör ilerlemesi ve karaciğerin fonksiyonel rezervi ile ilişkili bulunmuştur ($p= 0,0001$) (154). Biz, çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak tüm karaciğer malign kitleleri olan hastalarda CRP/albumin oranının sağkalım üzerine olan etkisini araştırdık. CRP/albumin oranı ile sağkalımları arasında literatürlerle uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p= 0,001$**). CRP/albumin ≤ 2 olanların sağkalımı (ort. $28,0\pm1,63$ ay), CRP/albumin > 2 olanlara (ort. $7,4\pm1,31$ ay) göre daha iyi bulundu.

Çoğu kanser türünde sağkalım ve hastalığın progresyonunun belirlenmesinde kanserle ilişkili inflamasyonun önemi giderek belirgin hale gelmektedir (155). Özellikle hastanın sistemik inflamasyon durumu prognoz belirlenmesini bağımsız olarak göstermektedir. Ancak bunun nedeni açık değildir. Sistemik inflamatuvar cevap, periferik kandaki beyaz küre miktarında değişimler ve özellikle rölatif lenfositopeni ile birlikte gelişen nötrofili tablosuyla ilişkilidir (156). Kanser dokusu TNF- α ve granülosit koloni stimülan faktör gibi myeloid hücre büyüme faktörleri salgılayarak lökositoz ve nötrofiliye neden olmaktadır (157). Bu sonuçlara dayanarak bazı kanserlerde nötrofil/lenfosit oranının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (158, 159).

Trombositler hemostaz, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozda rol oynayan pek çok mediatör salgırlar. Adezyon reseptörlerine sahiptir ve büyük trombositlerin agrege olma ve tromboza öncülük etme eğilimleri daha fazladır. Malign tümör bulunan hastalarda trombositoz varlığı daha önce bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Trombositozdan inflamasyonda artan trombopoetin ve interlökin (IL)-6 benzeri mediatörlerin artan düzeyleri sorumlu tutulmaktadır.

Kansere bağlı ortaya çıkan inflamasyonda reglatuvar T lenfositlerin fonksiyonları ve sayıları değişmektedir (160). Kanda bulunan nötrofillerin lenfositlere oranı ve trombositlerin lenfositlere oranı ayrıntılı bir tam kan sayımıyla kolayca elde edilebilen sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçleridir.

Xing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 205 HCC hastasının nötrofil/lenfosit oranları hesaplanmıştır. Düşük nötrofil/lenfosit olan hastalarda, yüksek nötrofil/lenfosit olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek 6 aylık sağkalım saptanmıştır. Nötrofil/lenfosit oranı sağkalım için bağımsız prediktif faktör olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,001$) (161). Zhang ve arkadaşlarının 145 safra kesesi kanseri hastada yaptığı retrospektif çalışmada hastaların 5 yıllık sağkalımı, yüksek nötrofil/lenfosit oranı olanlarda düşük olarak saptanmıştır ($p< 0,05$) (162). Plt/lenfosit oranı prognostik marker olarak ileri evre mide kanserlerinde, safra kesesi kanserlerinde ve HCC'de çalışılmıştır. Nötrofil/lenfosit oranı gibi çoğu çalışma retrospektif yapılmıştır. Xing ve arkadaşlarının 243 HCC'li hastada yaptığı retrospektif çalışmada yüksek plt/lenfosit oranı olan hastalarda 3 aylık sağkalım düşük plt/lenfosit oranı olan hastalara göre azalmış olarak bulunmuştur. Plt/lenfosit oranı sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ($p< 0,01$) (163). Biz, alışmamızda karaciğerde malign kitlesi olan olguları prospektif olarak 33 ay boyunca izledik. Nötrofil/lenfosit oranı ile sağkalımları arasında literatürle uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p= 0,001$**). Nötrofil/lenfosit < 5 olanların sağkalımı (ort. $10,3\pm1,61$ ay), nötrofil/lenfosit ≥ 5 olanlara (ort. $4,4 \pm1,27$ ay) göre daha iyi bulundu. Çalışmamızda platelet/lenfosit oranı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı (**$p= 0,068$**). Plt/lenfosit < 200 olanların sağkalımı (ort. $9,6\pm1,56$ ay), plt/lenfosit ≥ 200 olanlara (ort. $5,3\pm1,29$ ay) göre daha iyi bulundu. Bunun nedeni çalışmamızda plt/lenfosit oranını tüm karaciğer malign kitlesi olanlarda değerlendirmemizdir. Çalışmamızda homojen bir grup olmaması sonuçlarımızın literatürden farklı çıkmasına bir sebep olarak gösterilebilir. 78 malign kitlesi olanların 19'u HCC olup, bunların da 15'inde siroz mevcuttu. Sirozu olan hastalar aynı zamanda trombositopenikti. Bu

nedenle plt/lenfosit oranını sirozu olanlarda düşük hesaplamamıza neden oldu. Plt/lenfosit oranı düşük olmasına rağmen prognozun kötü olduğu görüldü. Bu sonuç tüm karaciğer malign kitlelerinin sonuçlarına yansıdığı için istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu.

CA 19-9 karbonhidrat yapıda bir antijen olup, Lewis A kan grubu antijeninin sialik asit ile reaksiyona girmiş formuna karşılık gelir. İntrasellüler bir adezyon molekülüdür. Başta normal pankreas ve biliyer sistem hücreleri olmak üzere çeşitli dokular tarafından salgılanır. Klinik pratikte bir tümör belirteci olarak kullanılan CA 19-9 düzeyleri birçok benign durumda sınırlı şekilde yükselirken, özellikle pankreas adenokarsinomu, kolanjiyosellüler karsinom, HCC, kolorektal ve gastrik kanserlerde çok yüksek düzeylere ulaşır (164). CA 19-9 düzeyleri tümörlerin takibinde kullanılmaktadır. Sağkalım üzerine etkisini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Shen ve arkadaşları tarafından 429 intrahepatik kolanjiyosellüler karsinomlu hastada yapılan çalışmada CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p= 0,024$) (134). Dong ve arkadaşlarının 120 pankreas kanserli hastada yaptığı çalışmada CA 19-9 düzeyi düşük olan hastaların sağkalımı daha uzun olarak saptanmıştır ($p= 0,009$) (165). Algin ve arkadaşlarının 68 primeri bilinmeyen karaciğer metsatazi olan hastada yaptığı çalışmada univariyant analizde CA 19-9 yüksekliği kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur ($p= 0,039$) (137). Biz, çalışmamızda tüm karaciğer malign kitlelerinde CA 19-9 düzeyinin sağkalımla ilişkisini değerlendirdiğimizde literatürlerle uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p= 0,000$**). CA 19-9< 37 U/ml olanların sağkalımı (ort. $12,5\pm2,35$ ay) ile CA 19-9 değeri 37-100 U/ml olanların sağkalımı (ort. $11,0\pm4,61$ ay) birbirine yakın iken, CA 19-9> 100 U/ml olanların sağkalımından (ort. $3,4 \pm0,85$ ay) daha iyi saptandı.

CEA, yüksek molekül ağırlıklı onkofetal bir glikoprotein olup normal mukoza hücrelerinden salınır. Değişken karbonhidrat içerikli tekli polipeptid zincirlerden oluşan heterojen bir yapıya sahiptir. Hücre adezyonunda, immünitede ve apoptozda rol alan bir moleküldür. Homofilik ve heterofilik

adezyon yeteneğinden dolayı metastaz oluşumunda da rol oynadığı bilinmektedir (166). Özellikle kolon adenokarsinomlarında artmakla beraber diğer malignitelerde de artabilir. Benign durumlarda da yükselebilir. 10 ng/ml üzeri değerler maligniteyi düşündürmelidir. Lokal metastazlardan çok karaciğer metastazlarının saptanması açısından daha yararlıdır. Yüksek CEA düzeyleri kötü prognozu gösterir. Algin ve arkadaşlarının 68 primeri bilinmeyen karaciğer metastazı olan hastada yaptığı çalışmada univariyant analizde CEA yüksekliği kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur ($p= 0,001$) (137). Çalışmamızda, tüm karaciğer malign kitlelerinde CEA düzeyinin sağkalımla ilişkisini değerlendirdiğimizde literatürlerle uyumlu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p= 0,009$**). $CEA \leq 10$ ng/ml olanların sağkalımı (ort. $10,6 \pm 1,96$ ay), $CEA > 10$ ng/ml olanlara (ort. $3,8 \pm 0,92$ ay) göre daha iyi bulundu.

Çalışmamızda karaciğerde sebebi bilinmeyen kitle nedeniyle başvuran hastalar prospektif olarak izlendiğinde benign kitlesi olanlar %18,75, malign kitlesi olanlar %81,25 olarak belirlendi. Benign kitlelerin prognozunun iyi olduğu ve genellikle tedavi gerektirmedikleri gösterildi. Malign kitleler ise prognozlarının kötü, sağkalımın kısa olması ve tedavi gerektirdikleri için benign kitlelerden ayrılması gerekmektedir. Malign kitlelerde prognoz ve sağkalımı etkileyen hastaya (cinsiyet, vki, sigara öyküsü vb.) tümöre (orjini, sayısı, boyutu vb.) ve vücudun tümöre verdiği yanıtı (CRP, albumin, nötrofil, lenfosit, trombosit vb.) ait faktörler vardır. Bu faktörlerin belirlenmesi ile malign tümörü olanların sağkalımı ve prognozları öngörülebilmektedir. Prognoz ve sağkalımı etkileyen faktörlerden inflamatuvar belirteçler ile karaciğer rezervini gösteren albumin ve total bilirubin düzeyleri, rutin hemogram ve biyokimya tetkikleriyle kolayca saptanabilmekte ve hesaplanabilmektedir. Ayrıca maliyeti diğer testlere göre düşüktür. Bu faktörlerle ilgili çalışmalar daha çok HCC ve karaciğer dışı malignitelerde yapılmıştır. Biz, çalışmamızda bu faktörleri tüm karaciğerde malign kitlesi olan olgular için değerlendirdiğimizde literatürlerle benzer sonuçlar bulduk.

VI. SONUÇLAR

Karaciğerinde sebebi bilinmeyen kitle tanısıyla Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, tanı alan ve alamayan tüm olguların 33 ay prospektif izlenmesi, surveyinin belirlenmesi; ayrıca klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinden yararlanarak sağkalıma etki edebilecek faktörleri değerlendirmek amacı ile çalışmaya 45'i (%49,9) kadın, 51'i (%53,1) erkek olmak üzere toplam 96 kişi alındı.

Çalışmamızın sonunda hastaların 69'u (%71,9) exitus oldu, 27'si (%28,1) sağdı.

Çalışmamızda tetkikler sonucunda karaciğerde sebebi bilinmeyen kitle nedeniyle başvuran hastaların %18,75'inde benign, %81,25'inde malign kitle saptandı.

Benign kitlesi olan hastaların 8'inde benign tümör, bunların da 6'sında hemanijom saptandı. Hastaların hepsi asemptomatikti. 33 aylık izlem sonunda hastaların kitle boyutlarında artış saptanmadı; hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi ve hepsi sağdı.

Malign kitlelerin %43,5'i primer, %56,5'i metastatiktir. Primer malign karaciğer kitlesi olanların %55,8'inde HCC, %44,2'sinde kolanjiosellüler karsinom saptandı. Metastatik kitlesi olanların %34'ünde pankreas kanseri saptanırken, %43,3'ünde primer odak bulunamadı.

Karaciğerde kitlesi olan olguların cinsiyetin sağkalım ile ilişkisinde erkek cinsiyetinin sağkalım üzerine kötü prognostik faktör etki gösterdiği görüldü.

Karaciğerde kitlesi olan olguların sigara kullanımının sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde, sağkalım üzerine kötü prognostik faktör etki gösterdiği görüldü.

Karaciğer malign kitlelerinde vki – sağkalım ilişkisinde, $Vki \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olması sağkalım üzerine iyi prognostik faktör olduğu belirlendi.

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, tümör orijini ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Primer tümörlerin sağkalımı, metastatik tümörlere göre daha iyi bulundu.

Karaciğerin malign kitlelerinde kitle sayısı - sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde; soliter olması iyi, multipl olması kötü prognostik faktör olarak saptandı.

Karaciğerde kitlesi olanlarda kitle boyutu - sağkalım ilişkisinde kitle max. çapı $> 50 \text{ mm}$ olması sağkalım üzerine kötü prognostik etki gösterdiği görüldü.

Karaciğerin malign kitlelerinde portal trombüs varlığı - sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde, sağkalım üzerine kötü prognostik faktör etki gösterdiği görüldü.

Karaciğerde malign kitlesi olan olguların, karaciğer rezervinin sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde; total bilirubin değeri $\leq 3 \text{ mg/dl}$ olması iyi prognostik faktör olarak saptandı. Albumin değeri ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı. Albumin değeri $\geq 3,5 \text{ gr/dl}$ olanlarda sağkalımın daha iyi olduğu görüldü.

Karaciğerin malign kitlelerinde inflamatuvar belirteçlerin sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde; GPS 0, CRP $\leq 10 \text{ mg/l}$, CRP/albumin ≤ 2 , nötrofil/lenfosit < 5 olması iyi prognostik faktör olarak saptandı. Plt/lenfosit oranı ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı. Plt/lenfosit < 200 olanların sağkalımının daha iyi olduğu görüldü.

Karaciğerin malign kitlelerinde tümör belirteçlerin sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde; CA 19-9 $> 100 \text{ U/ml}$, CEA $> 10 \text{ ng/ml}$ olması kötü prognostik faktör olduğu görüldü.

VII. ÖZET

KARACİĞERİNDE SEBEBİ BİLİNMEYEN KİTLE TANISIYLA GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN OLGULARIN PROSPEKTİF İZLENMESİ

Bizim çalışmamızda karaciğerinde sebebi bilinmeyen kitle tanısıyla Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, tanı alan ve alamayan tüm olguların 33 ay prospektif izlenmesi, surveyinin belirlenmesi; ayrıca sağkalıma etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastanemiz Gastroenteroloji polikliniğine sevk edilen karaciğerde kitle tanısıyla ilk defa başvuran 18 yaş ve üstü erkek ve kadın olgular çalışma grubuna dahil edildi. Daha önce tanı konulmuş ve/veya tedavi görenler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri kayıt edildi. Karaciğerdeki kitlelerin etyolojisinin tespitine yönelik Gastroenteroloji kliniği tarafından ve hasta kliniğimiz tarafından eğer başka bölüme sevk edildi ise o bölümde yapılan işlemler (laboratuvar, radyoloji, patoloji) kayıt edildi. Etyolojisi tespit edilen olguların takibinde yapılacak olan gereğinde operasyon, onkolojik (kemoterapi ve/veya radyoterapi) tedavi ile hastaların sağkalım süreleri (ay) ve durumları (sağ, ex) kayıt edildi. İzlem süresi içerisinde hastalara tetkik, tedavi yönünden hiçbir müdahalede bulunulmadı; yalnızca hastaların verileri kaydedilip değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, tetkikler sonucunda tanılarına göre 3 ana gruba ayrıldı: 1) Karaciğerin benign kitleleri, 2) karaciğerin primer malign kitleleri, 3) metastatik kitleler.

Çalışmamıza 45'i (%49,9) kadın, 51'i (%53,1) erkek olmak üzere toplam 96 kişi alındı. Çalışmamızın sonunda hastaların 69'u (%71,9) exitus oldu, 27'si (%28,1) sağdı. Hastaların %18,75'inde benign, %81,25'inde malign kitle saptandı. Benign kitlesi olan hastaların 8'inde benign tümör, bunların da 6'sında hemanijom saptandı. Benign kitlelerin prognozunun iyi

olduğu ve genellikle tedavi gerektirmedikleri gösterildi. İzlem süresinin sonuna kadar hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi ve hepsi sağdı. Malign kitlelerin %43,5'i primer (%55,8'i HCC, %44,2'si kolanjiyosellüler karsinom), %56,5'i metastatikti. Metastatik kitlesi olanların %43,3'ünde primer odak bulunamadı.

Çalışmamızda karaciğerde malign kitlesi olan olguların sağkalımını etkileyen prognostik faktörler değerlendirildiğinde; erkek cinsiyeti, sigara kullanımı, vki < 25 kg/m² olması, portal trombüs varlığı, kitle max. çapı > 50 mm olması, multipl olması, metastatik olması, total bilirubin değeri > 3 mg/dl olması, GPS 1-2 olması, CRP > 10 mg/l, CRP/albumin > 2, nötrofil/lenfosit > 5, CA 19-9 > 100 U/ml, CEA > 10 ng/ml olması kötü prognoz göstergesi olduğu ve sağkalımın azaldığı görüldü. Albumin düzeyi ve plt/lenfosit oranının sağkalımla ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı. Albumin değeri < 3,5 gr/dl ve plt/lenfosit > 200 olanlarda sağkalımın kötü olduğu görüldü.

Prognoz ve sağkalımı etkileyen faktörlerden inflamatuvar belirteçler ile karaciğer rezervini gösteren albumin ve total bilirubin düzeyleri, rutin hemogram ve biyokimya tetkikleriyle kolayca saptanabilmekte ve hesaplanabilmektedir. Prognostik faktörlerin belirlenmesi ile malign tümörü olanların sağkalımı ve prognozları öngörülelebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar markırlar, karaciğerin benign kitleleri, karaciğerin malign kitleleri, prognoz, sağkalım

VIII. SUMMARY

FOLLOW-UP OF THE PATIENTS ADMITTED WITH LIVER MASSES OF UNKNOWN ORIGIN TO GASTROENTEROLOGY CLINIC: A PROSPECTIVE STUDY

Our study concentrated on the follow-up of all the patients who have admitted to Gastroenterology clinic with liver mass of unknown origin. We have followed the patients for 33 months with or without diagnosis, to evaluate the survival and factors that can affect the survival.

Female and male patients with 18 years of age and above who have presented with liver masses for the first time to Gastroenterology clinic were included in this study. The patients who have diagnosed before and/or got treatment were excluded. Demographic features of the patients were recorded. Findings (laboratory, radiological and pathological) to determine the diagnosis of the mass, in Gastroenterology clinic and referred clinic which were referred from Gastroenterology, were recorded. Operations and oncologic treatment (chemotherapy/radiotherapy) if needed, survival time (month) and status (alive, dead) were recorded in patients with specific etiology. During follow-up period, there weren't any intervention to diagnostic tests or treatments, only the data were recorded and evaluated. Patients were categorized into three groups according to their diagnosis: 1) Benign masses of the liver, 2) primary malignant masses of the liver, 3) metastatic masses.

Ninety six patients, 45 women (49,9%) and 51 men (53,1%), were included in our study. In the end of follow-up, 27 patients were alive (28,1%), and 69 patients (71,9%) were dead. 18,75% of the patients had benign masses and 81,25% of them had malignant masses. 8 of the patients with benign masses had good prognosis and did not require any therapies. In the end of the follow-up, all of the patients were alive and there weren't any complications. 43,5% of the malignant masses were primary (55,8% HCC,

44,2% cholangiocellular carcinoma) and 56,5% of them were metastatic tumours. In 44,3% of the patients with metastatic masses, origin of the masses were not found.

When prognostic factors affecting survival were evaluated in malignant masses; being male, smoking, patients with BMI below 25 kg/m², portal venous thrombosis, diameter of the mass > 50 mm, multiple masses, metastatic masses, total bilirubin level > 3 mg/dl, GPS 1-2, CRP > 10 mg/dl, CRP/albumin > 2, neutrophil/lymphocyte > 5, CA 19-9 > 100 U/ml, CEA > 10 ng/ml were associated with poor prognosis and survival rates were lower. Relationship between survival rate and serum albumin level, plt/lymphocyte ratio was almost statistically significant. The survival rate of the patients with albumin below 3,5 gr/dl and plt/lymphocyte above > 200 were lower.

Inflammatory markers showing prognosis and survival rate, can be easily evaluated through laboratory tests like albumin, total bilirubin, complete blood count and biochemistry which show liver reserve capacity. Prognosis and survival rate of malignant tumours can be predicted with evaluation of prognosis factors.

Keywords: Inflammatory markers, benign masses of liver, malignant masses of liver, prognosis, survival

IX. KAYNAKLAR

1. Chamberlain RS, Jarnagin Wr, De Corato D. Incidentally discovered hepatic. Lesions. In: Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR eds. Hepatobiliary Cancer. 1st ed. Canada: American Cancer Society. 2001:p.31-2.
2. Dahm F, Clavien PA. Benign Hepatic Neoplasms. In: Yeo CJ, eds. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 6th ed. Saunders Philadelphia: Company. 2007: p.1726-31.
3. Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer. 2001;94:153-6.2.
4. Bosch BX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterol. 2004;127(5 Supl) 1:S5-S16.
5. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. J Clin Oncol. 2005;23:2892-2899.
6. Ciro Gallo. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology. 1998; 28:751.
7. Poultides GA, Zhu AX, Choti MA, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am. 2010;90(4):817-37. .
8. Carpizo DR, D'Angelica M. Management and extent of resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2009;18(2):289-305.
9. Tajiri T, Yoshida H, Mamada Y, et al. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice. World J Gastroenterol. 2008;14(19):3000-5.

10. Shamsi K, Schepper A. Focal hepatic lesions. In: Medical imaging of focal liver lesions: A clinico-radiologic approach Elsevier Science B. V. 1994;57-89.
11. Blemke DA, Soyer P, Fishman EK. Spiral CT evaluation of liver tumors. In Fishman EK, Jeffrey RB. (Eds) Spiral CT: Principles, Techniques and Clinical Applications (1st ed). Raven Press Ltd. New York 1995:25-43.
12. İlt r T. Klinik Gastroenteroloji ve Atlas. İzmir: Güven Kitabevi. 2011:1204-1262.
13. Junqueira LC, Carnerio J, Kelley RO. Basic histology. Glands associated with the digestive tract. 8. edition, London: Appleton & Lange, 1995: 301-24.
14. Sherif R. Z. Abdel- Misih, MD and Mark Bloomston. Liver anatomy: Surg Clin North AM. 2010;90(4):643-653.
15. Snell RS. Karın Boşluğu. In: Yıldırım M, ed. Klinik Anatomi. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1998. p.216-20.
16. Oğuz M: Ultrasonografi. Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 1997:25-47.
17. Tuncel E. Sindirim Sistemi, Klinik Radyoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2011.p.470-1.
18. Blumgart LH, Belgithi J. Surgery of the liver, biliary tract and pancreas. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.pp.3-30.
19. Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: Clinical Anatomy for medical Students. 5 th. edition 1995; 216-221.
20. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Karaciğer 1995, 1. cilt sf 335-345.
21. İnceoğlu R, Gençosmanoğlu R. Karaciğerin kistik hastalıkları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. 1. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2007. p.605-20.

22. Zetterman RK. Cystic diseases of the bile duct and liver. In: Friedman SL ed. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.806-12.
23. Benhamou JP, Menu Y. Non-parasitic cystic diseases of the liver and intrahepatic biliary tree. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd ed. Oxford: University Press; 1999. p.817-23.
24. Lantiga MA, Gevers TJG, Drenth JPH. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3543-3554.
25. Macedo FI. Current management of noninfectious hepatic cystic lesions: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2013; 27:462-469.
26. Beecherl EE, Bigam DL, Gallinger BLS. Cystic Disease of the Liver. In: Turcotte JG ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract* 5th ed. Volume III. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. p.447-60.
27. Macutkiewicz C, Plastow R, Chrispijn M, et al. Complications arising in simple and polycystic liver cysts. *World J Gastroenterol* 2012; 4:406-411.
28. Adam YG, Huvos AG, Fortner JG. Giant hemangiomas of the liver. *Ann Surg* 1970; 172:239.
29. Chamberlain RS, Blumgard LH. Benign tumors of the liver: Chapter 6. *A Surgical Perspective Hepatobiliary Surgery*. Texas: Landes Bioscience; 2003. p.81-100.
30. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2005; 39: 401-412.
31. Lehmann FS, Beglinger C, Schnabel K, Terracciano L. Progressive development of diffuse liver hemangiomatosis. *J Hepatol* 1999; 30:951.
32. DuPre CT, Fincher RM. Case report: cavernous hemangioma of the liver. *Am J Med Sci* 1992; 303:241.

33. Semelka RC, Sofka CM. Hepatic hemangiomas. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5:241-53.
34. John TG, Greig JD, Crosbie JL, et al. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Surg* 1994; 220:711.
35. Dodd GD 3rd, Baron RL, Oliver JH 3rd, Federle MP. Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: part II, focal abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(5):1185-92.
36. Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? *World J Surg* 1995; 19:19.
37. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T, Focal liver lesions: Comparison of dual phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:397-9.
38. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: A comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1441-6.
39. Siegelman ES. *Body MRI, 2005 Body MR Techniques and MR of the Liver*, 1-62. .
40. Belghiti J, Vilgrain V, Paradis V. Benign Liver Lesions. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 4th ed. W.B. Saunders Philadelphia: Company; 2007.p.1131-51.
41. Biecker E, Fischer HP, Strunk H, Sauerbruch T. Benign hepatic tumours. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 191-200.
42. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G et al. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001; 21: 877-894.

43. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2002; 34:463-471.
44. Terkivatan T, de Wilt JHW, de Man RA, Ijzermans JNM. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *Liver* 2000;20:186-7.
45. Belghiti J, Pateron D, Panis Y, et al. Resection Of Presumed benign liver tumors. *Br J Surg* 1993;80:380-3.
46. Terkivatan T, de Wilt JHW, de Man RA, et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors - A critical appraisal. *Arch Surg* 2001;136:1033-8.
47. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009; 137:1698.
48. Verhaegen F, Poey C, Lebras Y et al B. X-ray computed tomographic tests in the diagnosis and treatment of amebic liver abscesses. *Journal of Radiology* 1996; 77: 23-28.
49. Leval DB,: Hydatid disease: biology, pathology imaging and classification. *Clinical Radiology*. 1998; 53:863-874.
50. Gharbi HA, Ben Chehida F, Moussa N et al. Hydatid cyst of the liver. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 1995;19:110-118.
51. Ishak KG. Granulomas of the liver. *Adv Pathol Lab Med* 1995; 8:247.
52. Maddrey WC. Granulomas of the liver. In: *Schiff's Diseases of the Liver*, Eighth Edition, Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1989. p.1572.

53. Dourakis SP, Saramadou R, Alexopoulou A et al. Hepatic granulomas: a 6- year experience in a single center in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19: 101 - 4.
54. El-Serag H, Davila J, Peterson N, McGlynn K. The continuing increase of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139:817-23.
55. Beasley, RP, Lin, CC, Hwang, LY, Chien, CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2:1129.
56. Colombo, M, de Franchis, R, Del Ninno, E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675.
57. Tsukuma, H, Hiyama, T, Tanaka, S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1797.
58. Munoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: *Neoplasms of the Liver*, Okuda K, Ishak KG (Eds), Springer, Tokyo 1989. p.3.
59. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* 2014; 60:1767.
60. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:1972.
61. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist. *Am J Med* 120: 194-202, 2007.
62. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*.2008;7:237-257.

63. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007; 132:2557–2576.
64. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42:1208–1236 .
65. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci*. 2001 May; 46(5):1022-8.
66. Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2006;26:153-61.
67. Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:Suppl 1:S108-11.
68. Nagasue N and Kohno H. Hepatocellular carcinoma and sex hormones. *HPB Surg* 1992;6:1-6.
69. Teufel A, Staib F, Kanzler S, et al. Genetics of hepatocellular carcinoma. *World J gastroenterology* 2007;13:2271-82.
70. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer* 2006;106: 636-47.
71. Sugihara S, Nakashima O, Kojiro M, et al. The morphologic transition in hepatocellular carcinoma: a comparison of the individual histologic features disclosed by ultrasound-guided fine-needle biopsy with those of autopsy. *Cancer* 1992; 70: 1488-92.
72. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13:414.

73. Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, et al. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1113-23.
74. Robbins, S, Kumar, V. Basic Pathology, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 1987.p.598.
75. Honda H, Onitsuka H, Murakami J, et al. Characteristic findings of hepatocellular carcinoma: an evaluation with comparative study of US, CT and MRI. *Gastrointest. Radiol.* 1992;17:245-9.
76. Meyers WC: The liver. Ed. DC. Sabiston, HK Lierly: Sabiston Textbook of Surgery. 15th edition, W.B. Saunders Company, 1997, Chapter 33, p. 1045-1116.
77. Meyers WC, Callery MP, Schaffer BK, Shah SA: Staging, resection and ablation of liver tumors. Ed. CM Townsend: Sabiston Textbook of Surgery. 16th edition, W.B. Saunders Company, 2001, Chapter 48, p. 1035-1043.
78. Moradpour D, Blum HE. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:477-483.
79. Sugano, S, Miyoshi, K, Suzuki, T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:184.
80. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4:408.
81. Kew, MC. Tumors of the liver. In: Hepatology: A textbook of liver disease, Zakim, D, Boyer, T (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1996. p.1513.
82. Llovet J, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.

83. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-23.
84. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2006;26:385-90.
85. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principles of surgery, Fifth edition. Mc Graw-Hill Company. 1989;p:1347-1351.
86. Sugarbaker PH, Kemeny N. Management of metastatic cancer to the liver. *Adv Surg*. 1989;22:1-56.
87. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Complications after percutaneous saline enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:207-211.
88. Wee A. Fine needle aspiration biopsy of the liver: Algorithmic approach and current issues in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cyto J* 2005;2:7-22.
89. Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31:840-45.
90. Tang, ZY. Liver cancer. In: Manual of Clinical Oncology, Pollock, RE (Ed), Wiley-Liss, Inc., New York 1999. p.407.).
91. Vauthey, JN, Lauwers, GY, Esnaola, NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1527.
92. Bilimoria, MM, Lauwers, GY, Doherty, DA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:528.

93. Yan P, Yan LN. Staging of hepatocellular carcinoma. *HBPD int.* 2003;2:491-495.
94. Farinati, F, Rinaldi, M, Gianni, S, Naccarato, R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89:2266. .
95. Levy, I, Sherman, M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50:881.
96. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:698.
97. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
98. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, et al. Transarterial chemoembolization as bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence based analysis. *Am J Transplant* 2006;6(11):2644-50.
99. Pore N, Jiang Z, Gupta A, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors decrease VEGF expression by both hypoxia-inducible factor (HIF)-1-independent and HIF-1-dependent mechanisms. *Cancer Res* 2006;66:3197-204.
100. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-109.
101. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. For the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial), *J Clin Oncol* 2007;25(18S p.

102. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002;2:10.
103. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangio carcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33:1353-7.
104. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangio carcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005;128: 620-6.
105. Kokuryo T, Yokoyama Y, Nagino M. Recent advances in cancer stem cell research for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:606-13. .
106. Wadsworth CA, Dixon PH, Wong JH, et al. Genetic factors in the pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Dig Dis* 2011; 29:93-7.
107. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366(9493):1303-14. .
108. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54(1):173-84. .
109. Shin HR, Lee CU, Park HJ, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996;25(5):933-40.
110. Patel T. Cholangio carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:33-42.
111. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(9):512-22.
112. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008;10(2):77-82. .

113. Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000;6(2):S30-4.
114. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):204-7.
115. Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 2008;13:415-23.
116. Alobaidi M, Shirkhoda A. Malignant cystic and necrotic liver lesions: a pattern approach to discrimination. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 2004;33: 254-268.
117. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Sindirim sistemi. 2. baskı Bursa: Güneş ve Nobel Kitapçılık, 2008:470-498.
118. Shi-Ming Lin. Recent advances in radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancers. *Chang Gung Med J* 2009;32:22-32.
119. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.
120. Jun Xiao, Guojian Li, Shuhan Lin. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma patients treated by transarterial chemoembolization. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(3):1114-1123. .
121. Petcharin Srivatanakul, Hutcha Sriplung, Somyos Deerasamee. Epidemiology of liver cancer: An overview. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2004;5:118-125.
122. Meyer J, Rohrmann S, Bopp M. Impact of smoking and excess body weight on overall and site-specific cancer mortality risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(10):1516-22.

123. Qing Pang, Kai Qu, Jingyao Zhang, et al. Cigarette smoking increases the risk of mortality from liver cancer: A clinical-based Coort and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;30(10):1450-1460.
124. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z. Prevention and treatment of cancer cachexia. *Eur J Cancer*. 2005 Nov 25.
125. McClement S. Cancer anorexia-cachexia syndrome. Psychological effect on the patient and family. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005;32:264-8.
126. Argiles JM, Busquets S, Garcia Martinez C. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present and future. *Nutrition* 2005;21:977-85.
127. Illman J, Corringham R, Robinson D Jr. are inflammatory cytokines the common link between cancer-associated cachexia and depression? *J Support Oncol* 2005;3:37-50. .
128. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90-9.
129. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491-7.
130. Hidetsugu Saito, Tetsuya Masuda, Shinichiro Tada, et al. Hepatocellular Carcinoma in Keio Affiliated Hospitals: Diagnosis, Treatment, and Prognosis of this Disease. *Keio J Med* 2009; 58(3): 161-175.
131. Huang WJ, Jeng YM, Lai HS, et al. Tumor size is a major determinant of prognosis of resected stage I hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(6):725-34. .

132. Chen YL, Ko CJ, Chien SY, et al. Tumor size as a prognostic factor in resected small hepatocellular carcinoma: A controversy revisited. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(5):851-7. .
133. Holowko W, Grat M, Wronka KM, et al. Comparison of total tumor volume, size and number of colorectal liver metastases in prediction of survival in patients after liver resection. *Pol Przegl Chir*. 2015;87(2):53-8.
134. Wei-Feng Shen, Wei Zhong, Feng Xu, et al. Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(47):5976-82. .
135. Maria del Carmen Manzano – Robleda, Beatriz Barranco – Fragoso, Miasel Uribe, et al. Portal vein thrombosis: What is new? *Annals of Hepatology*. 2015;14(1):20-27.
136. Zhi-qiang Cai, Shu-bin Si, Chen Chen, et al. Analysis of prognostic factors for survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma based on a bayesian network. *Plos One*. 2015;10(3):1-14.
137. Efnan Algin, Ahmet Ozet, Özge Gumusay, et al. Liver metastases from adenocarcinomas of unknown primary site: Management and prognosis in 68 consecutive patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2015;pp 1-6.
138. Brian I. Carr, Vito Guerra, Edoardo G. Giannini, et al. Association of abnormal plasma bilirubin with aggressive HCC phenotype. *Semin Oncol*. 2014; 41(2):252–258.
139. Lee YH, Hsu CY, Hsia CY, et al. A prognostic model for patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria undergoing non- transplant therapies, based on 1106 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(6):551-9.
140. Dario Bugada, Massimo Allegri, Patricia Lavand'homme et al. Inflammation-Based Scores: A new method for patient-targeted strategies

and improved perioperative outcome in cancer patients. *BioMed Research International*. 2014: 11 pages.

141. Akiyoshi Kinoshita, Hiroshi Onoda, Nami Imai, et al. The glasgow prognostic score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013;13:52. .

142. Michael J. Proctor, David S. Morrison, Dinesh Talwar, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A glasgow inflammation outcome study. *European Journal Of Cancer*. 2011;47:2633-41.

143. Yeh ET. CRP as mediator of diseases. *Circulation*. 2004;109(2):11-4.

144. Weinstein PS, Skinner M, Spie JD, et al. Acute - phase protein sor tumor markers: The role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scand J Immunol*. 1984;19:193. .

145. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prec*. 2005;14(10):2413-8.

146. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539-545.

147. Gerhardt T, Milz S, Schepke M, et al. C-reactive protein is a prognostic indicator in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12(34):5495-500.

148. Byong Sun Oh, Jeong Won Jang, Jung Hyun Kwon, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2013;13:78.

149. Zhiyun Zheng, Lin Zhou, Sheng Gao, et al. Prognostic role of C-Reactive Protein in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Med. Sci.* 2013;10(6):653-664. .
150. Szkandera J, Stotz M, Absenger G, et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br J Cancer.* 2014;110(1):183-8.
151. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, et al. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med.* 2009;9:30-3.
152. Zou T, Zhan J, Hong S, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Sci Rep.* 2015;5:10481.
153. Wei XL, Wang FH, Zhang DS, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: The C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer.* 2015;15:330.
154. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):803-10. .
155. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
156. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102:5-14.
157. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers.* 2012;17(3):216-222.

158. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73:215-220.
159. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:15-23.
160. Can C, Baseskioglu B, Yilmaz M, et al. Pretreatment parameters obtained from peripheral blood sample predicts invasiveness of bladder carcinoma. *Urol Int* 2012;89(4):468-472.
161. Xing Li, Zhan-Hong Chen, Xiao-Kun Ma, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology*. 2014;35(11):11057-63.
162. Zhang Y, Jiang C, Li J, et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with gallbladder carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(10):810-8.
163. Xing Li, Zhan-Hong Chen, Yan-Fang Xing, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology*. 2015;36(4):2263-69.
164. Georgios D. Lianos, Vasileios I. Tatsis, Aris Agouridis, et al. Extremely elevated serum levels of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) and obtstructive jandudice: Is always malignancy? *Surg Chron*. 2013;18(4):219-21. .
165. Qian Dong, Xiang-hong Yang, Yao Zhang, et al. Elevated serum CA 19-9 level is a promising predictor for poor prognosis in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: A pilot study. *World Journal Surgical Oncology*. 2014;12:171.

166. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: Structure, suggested functions and expression in normal and malignant tissue. *Sem Cancer Biol.* 1999;9:7-81.

167. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751.

168. Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31:840.