

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİROTİK HASTALARDA HEPATOSELÜLER KARSİNOM
TARAMASINA UYUM VE TANI YÖNTEMLERİNİN
ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK

Dr. Ümit Yavuz Keleş

TRABZON – 2023

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**SİROTİK HASTALARDA HEPATOSELÜLER KARSİNOM
TARAMASINA UYUM VE TANI YÖNTEMLERİNİN
ETKİNLİĞİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Ümit Yavuz Keleş**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sami Fidan**

TRABZON – 2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, hekimlikteki tecrübelerini ve bilgi birikimini bizlere severek aktaran, uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde yanımda olan desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sami FİDAN'a;

İstatistik işlemlerinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Murat TOPBAŞ ve Dr. Abdulkadir ALBAYRAK'a,

Eğitimim süresince, İç Hastalıkları kliniğinde beraber çalıştığım ve yardımlarını asla unutmayacağım Uzm.Dr. Serdar DURAK'a,

Uzmanlık eğitiminin zorlu günlerinde beraber çalıştığım ve kıymetli anılar biriktirdiğim tüm hekim, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Üzerimde her zaman emekleri olan, destekleri ve fedakarlıklarını hiçbir zaman sakınmayan sevgili annem Meryem KELEŞ ve babam Hasan KELEŞ'e, sevgili kardeşim Edanur KELEŞ'e en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ümit Yavuz KELEŞ

Trabzon- 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğerin Yapısı ve Özellikleri.....	2
2.2. Hepatosellüler Karsinom.....	3
2.2.1. HCC Epidemiyolojisi.....	3
2.2.2. HCC Risk Faktörleri	4
Viral Hepatitler	4
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH).....	5
Alkol	6
Alfatoksin.....	6
2.2.3. HCC Patofizyoloji.....	7
2.2.4. HCC Tanısı	8
Biyokimya.....	8
Serum Alpha-Fetoprotein (AFP)	9
Görüntüleme Yöntemleri	9
Karaciğer Biyopsisi.....	11
2.2.5. HCC’de Klinik Bulgular.....	12
2.2.6. HCC Gelişiminin Önlenmesi ve HCC Taraması	13

HCC Gelişiminin Önlenmesi	13
HCC Taraması	15
Tarama Kimlere Yapılmalı?	15
Nasıl Taranmalı?	16
HCC Taraması İçin Yapılan Çalışmalar	19
Taramadaki Başarısızlıklar	21
2.2.7. Evreleme	22
2.2.8. HCC Tedavisi	24
2.2.9. HCC Ayırıcı Tanı.....	28
2.2.10. HCC Doğal Seyri ve Prognoz.....	28
2.2.11. Komplikasyon.....	29
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Çalışma Onayı	30
3.2. Hasta Seçimi ve Çalışma Metodu	30
3.3. HCC Takibi, Tespiti ve Evrelemesi.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Hasta Özellikleri.....	33
4.2. Tüm hastaların takip durumlarına göre demografik özellikleri.....	36
4.3. HCC Saptanması ve Sonuçları	38
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
ALP	: Alkalenfosfataz
ALT	: Alaninaminotransferaz
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AST	: Aspartataminotransferaz
AFP	: α -fetoprotein
AFP-L3	: Alfafetoprotein Lens CulinarisAglutinin (LCA)-3
APRI	: AST toPlateletRatio Index
ARA	: Amerika Radyoloji derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AXINI	: Eksen inhibitörü-1
ARID1A/2A	: AT açısından zengin etkileşim alanı içeren protein 1A / 2A
APASL	: Asian Pacific AssociationfortheStudy of theLiver
BCLC	: Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Sistemleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEUSG	: Kontrastlı ultrasonografi
CP	: Child-Pugh
CTNNB1	: Beta-1 katenin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DCP	: Des-gamma-carboxyprothrombin
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği
FIB-4	: Index forLiverFibrosis
GGT	: Gama glutamiltransferaz
GGT	: Gama GlutamilTransferaz
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatosellülerkarsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HGB	: Hemoglobin
HRS	: Hepatorenal sendrom
HSK	: Hepatoselülerkarsinom

HDV	: Hepatit Delta Virüsü
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
HBsAg	: Hepatit B surface Antijeni
JSH-LCSG	: Japonya Hepatoloji Derneği ve Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu
KLCSG-NCC	: Kore Karaciğer Kanseri Çalışması Grup ve Ulusal Kanser Merkezi
K	: Potasyum
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KHB	: Kronik hepatit B
KVH	: Kronik viral hepatitler
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
LI-RADS	: LiverImagingReportingand Data System
KLCA-NCC	: KoreanLiverCancerAssociation-NationalCancer Center
INASL	: Hindistan Ulusal Karaciğer Araştırmaları Derneği
INR	: International normalizedratio
PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PMN	: Polimorfonükleer
PT	: Protrombin time
MELD	: Model of EndLiverDisease
MELD-Na	: Model of EndLiverDisease- Sodium
MR	: Manyetik Rezonans
MPV	: MeanPlatelet Volume
Na	: Sodyum
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
RNA	: Ribonükleik asit
RFA	: RadyofrekansAblasyon
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
TIPS	: Transjugülerintrahepatik porto-sistemik şant
T. Bilirubin	: Total Bilirubin
TAKE	: TransarterialKemoembolizasyon
TARE	: TransarterialRadyoembolizasyon

TNM	: Tümörün Özellikleri (T), Lenf Nodu (N) ve Metastaz (M)
TP53	: Tumor Protein 53
TERT	: Telomerase reverse transcriptase
USG	: Ultrasonography



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: HCC Semptom ve Belirtileri.....	13
Tablo 2: Farklı Ülke ve Bölgelerin Kılavuzlarının Karşılaştırılması.....	17
Tablo 3: Hepatosellüler karsinom için en yüksek risk altındaki hastalar.....	18
Tablo 4 : BCLC Evrelemesi.....	23
Tablo 5: TNM Evrelemesi	23
Tablo 6: Child Pugh Skorlama Sistemi.....	24
Tablo 7: Sirotik hastaların demografik özellikleri	35
Tablo 8: Hastaların takip durumlarına göre demografik özellikleri.....	37
Tablo 9: Karaciğer sirozu zemininde hepatosellüler karsinom gelişen hastaların takip durumuna göre demografik ve laboratuvar özellikleri	38
Tablo 10: Karaciğer sirozu zemininde HCC gelişen hastaların AFP düzeyleri, tümör tipleri, en büyük nodül çapı, BCLC evreleri, tanı yöntemi ve tedavi yöntemlerinin takip durumuna göre karşılaştırılması	40

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Bir karaciğer lobülünün temel yapısı	3
Şekil 2: Dünya geneli HCC insidansı ve mortalitesinin ülkelere göre dağılımı.....	4
Şekil 3: Küresel WHO 2014 raporundan elde edilen verilere göre >15 yaş bireylerde bölgelere göre kişi başına toplam alkol tüketimini gösteren bir harita.....	6
Şekil 4: Hepatoselüler karsinom gelişimindeki patogeneze ilişkili risk faktörleri.....	8
Şekil 5: Rastlantısal saptanan solid karaciğer lezyonlarının Uptodate tarafından önerilen tanısal değerlendirilmesi	11
Şekil 6: Hasta seçimi akış şeması	33
Şekil 7: HCC tanısı olan hastaların Kaplan-Meier ile sağkalım analizi	41
Şekil 8: HCC gelişen hastaların takip durumlarına göre sağkalım analizleri.....	41
Şekil 9: HCC gelişen hastaların BCLC evresine göre sağkalım analizleri.....	42

ÖZET

Sirotik Hastalarda Hepatoselüler Karsinom Taramasına Uyum ve Tanı Yöntemlerinin Etkinliği

Dr. Ümit Yavuz KELEŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Güncel kılavuzlarda siroz hastalarının 6 ayda bir görüntüleme yöntemleri ve/veya biyomarkerler ile HCC gelişimi açısından taranması önerilmektedir. Çalışmamızda sirotik hastalarda HCC taramasının uygun yöntemlerle ve uygun zaman aralıklarında yapılıp yapılmadığını saptamak ve taramanın sonuçlarını değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmamıza 2010 ile 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve/veya gastroenteroloji servisinde yatırılarak tedavi edilen 18 yaş üstü, Child-Pugh sınıf A veya B siroz tanılı hastalar alındı. HCC dışı başka bir malignitesi olanlar ve Child-Pugh sınıf C sirotik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastane kayıtları ve hasta dosyalarından hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Bu hastaların HCC için uygun aralıklarla takip edilip edilmediği hastane kayıtlarından belirlenmiştir. Bu amaçla hastalar, takipli (4-8 aylık aralarla USG, BT veya MR ile görüntüleme ve/veya AFP bakılanlar) ve takipsiz (yetersiz tarama yapılanlar ve tarama yapılmayanlar) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar HCC gelişimi, küratif tedavi ve sağkalım açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 641 siroz hastası alındı. Hastaların 363'ü (%56,6) erkek, 278'i kadın (%43,4) olup hastaların tanı konulduğundaki yaş ortalaması $61,12 \pm 13,3$ idi. Sadece 146 (%22,7) hastada kılavuzlara uygun HCC taraması yapıldı. Takip süresince toplam 89 hastaya HCC tanısı konuldu (Takipli grupta 42 (%28,8), takipsiz grupta 47(%9,5) hasta, $p < 0,001$). Takipli hasta grubunda erken evre HCC saptama oranı (%83,3'e karşı %40,4), küratif tedavi alma oranı (%78,4'e karşı %33,3) ve medyan sağkalım (74'e karşı 21,7 ay) daha yüksekti ($p < 0,001$).

Sonuç: Sirotik hastalarda HCC tarama oranları oldukça düşüktür. Bu hastalarda kılavuzlara uygun HCC taraması daha erken evrede tanı konulması ile sonuçlanmakta ve bu durum hem küratif tedavi alma hem de genel sağkalımı artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sürveyans, Tarama, Hepatosellüler kanser, Siroz

ABSTRACT

Adherence to Hepatocellular Carcinoma Screening in Cirrhotic Patients and Efficiency of Diagnostic Methods

Background and Aim: Current guidelines recommend screening cirrhosis patients every 6 months for the development of HCC with imaging methods and/or biomarkers. In our study, it was aimed to determine whether HCC screening in cirrhotic patients is performed with appropriate methods and at appropriate time intervals and to evaluate the results of the screening.

Materials and Methods: The research is a retrospective cohort study. Patients over the age of 18, diagnosed with Child-Pugh class A or B cirrhosis, who were admitted to the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Gastroenterology Polyclinic between 2010 and 2020 and/or were hospitalized in the gastroenterology service were included in our study. Patients with another non-HCC malignancy and Child-Pugh class C cirrhotic patients were excluded from the study. Demographic and clinical characteristics of patients were recorded from hospital records and patient files. It was determined from hospital records whether these patients were followed up at appropriate intervals for HCC. For this purpose, the patients were divided into 2 groups as followed up (those who underwent imaging and/or AFP with USG, CT or MR at 4-8-month intervals) and those who were not followed up (those who underwent insufficient screening and those who were not scanned). These groups were compared in terms of HCC development, curative treatment and survival.

Results: A total of 641 cirrhosis patients who met the inclusion criteria were included in the study. Of the patients, 363 (56.6%) were male and 278 (43.4%) were female with a mean age at diagnosis of 61.12 ± 13.3 years. Only 146 (22.7%) patients were screened for HCC according to guidelines. A total of 89 patients were diagnosed with HCC during the follow-up period (42 (28.8%) patients in the follow-up group and 47 (9.5%) patients in the non-follow-up group, $p < 0.001$). The rate of early stage HCC detection (83.3% vs. 40.4%), curative treatment (78.4% vs. 33.3%) and median survival (74 vs. 21.7 months) were higher in the follow-up group ($p < 0.001$).

Conclusion: HCC screening rates are very low in cirrhotic patients. In these patients, HCC screening in accordance with the guidelines results in an earlier diagnosis, which increases both curative treatment and overall survival.

Keywords: Surveillance, Screening, Hepatocellular cancer, Cirrhosis



1. GİRİŞ ve AMAÇ

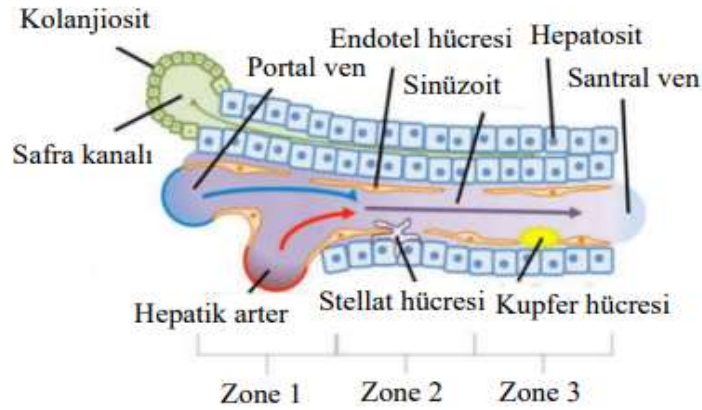
HCC, hepatositlerden köken alan karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Dünya sağlık örgütü 2020 yılı verilerine göre HCC, tüm kanserler arasında görülme sıklığı bakımından altıncı, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise dördüncü sırada bulunmaktadır (1). HCC hastalarının ileri evrelerde prognozları oldukça kötü ve tedavi yanıtları sınırlıdır. Tümöre bağlı klinik belirti ve semptomlar genellikle erken evrelerde ortaya çıkmadığı için riskli hastalarda tarama programı uygulamadan erken evrede HCC tanısı koymak çoğu zaman zordur. HCC için cerrahi rezeksiyon, lokal ablasyon ve karaciğer nakli gibi küratif tedaviler sadece erken evre HCC vakalarında yapılabildiği için diğer birçok solid kanserde olduğu gibi HCC’de de erken tanı hayat kurtarıcı olabilmektedir.

HCC hastalarının büyük çoğunluğunda altta yatan bir risk faktörü bulunmaktadır. HCC gelişiminde karaciğer sirozu, viral hepatitler, aflatoksinle kontamine gıda maddelerinin tüketilmesi bilinen en önemli risk faktörleridir (2). Ancak nedeni ne olursa olsun, karaciğer sirozu HCC için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3). Hastaların yaklaşık %90’ında HCC, siroz zemininde gelişmektedir. Öte yandan sirotik hastalarda, yıllık HCC gelişme riski %1-8 arasında rapor edilmiştir (3). Bu yüzdendir ki Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği (AASLD) dahil olmak üzere birçok kılavuz, erken tanı için risk faktörü olan hastaların HCC için taranmasını önermektedir (4,5). Ancak HCC’nin optimal tarama protokolü konusunda kılavuzlar arasında tam bir uyum bulunmamaktadır. Ayrıca bu hastaların tanısındaki en uygun yöntemin ne olacağı konusunda net bir konsensüs de oluşmamıştır. Bu nedenle HCC tanısında kullanılan yöntemlerin etkinliği ve tarama programları ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın amacı sirotik karaciğeri olan hastalarda kılavuzlara uyumlu olarak ne kadarının HCC için tarandığı belirlemek ve en uygun tarama aralığı, tarama ve tedavi yöntemi hakkında yorumlar yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Yapısı ve Özellikleri

Karaciğer, normal fizyolojik homeostazı sürdürmek için gerekli bir dizi işlevi sağlayan, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturan vücuttaki en büyük organdır (6). Karaciğer, sağ ve sol olmak üzere iki loba ve vasküler beslenme, safra kanalı dağılımına göre ise sekiz segmente ayrılmıştır (7). Karaciğer, hepatositler, biliyer epitel hücreleri, stellat hücreleri, kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri olmak üzere farklı embriyolojik kökenli birçok hücre tipinden oluşmaktadır (8). Ancak karaciğer kitlesinin yaklaşık olarak üçte ikisini hepatositler oluşturmaktadır (9). Karaciğer hücreleri, karaciğerin fonksiyonel yapısal birimi olan lobül etrafında organize olmuştur. Karaciğer lobülü, santral ven çevresinde tipik olarak altıgen bir şekilde düzenlenen hepatosit dizilerinden oluşmaktadır. Bu altıgenin köşelerinde, hepatik arter, portal ven ve safra kanallarından oluşan portal triadlar bulunmaktadır (Şekil.1). Hepatik arterden gelen oksijen açısından zengin kan, santral vene geçerken sinüzoiddeki portal dolaşımdan gelen besin açısından zengin kanla karışmaktadır. Bu organizasyon, sinüzoidten çıkan kan bileşiminin, sinüzoidde giren kandan farklı özelliklere sahip olmasına neden olmaktadır. Kan sinüzoid boyunca ilerlerken, hepatositler bir yandan oksijeni ve besinleri kullanırken öte yandan çeşitli metabolitler ve atık ürünleri safra kanaliküllerine salgılamaktadır. Lobülün sinüzoidleri boyunca oluşturulan bu ve diğer gradyanlar, daha yüksek kan oksijen içeriğine sahip bölgelerde artan oksidatif metabolizma gibi lokalizasyona dayalı fonksiyonların bölünmesine neden olur ve tipik olarak lobülü üç farklı "zona" ayırmaktadır (8). Portal alanlara doğru ilerleyen kan, sinüzoidler boyunca asinüsün 1.zonundan 3.zonuna geçerek terminal hepatik venlere boşalmaktayken salgılanan safra ise zıt yönde zon 3'ten zon 1'e doğru aksi yönde akmaktadır (2).

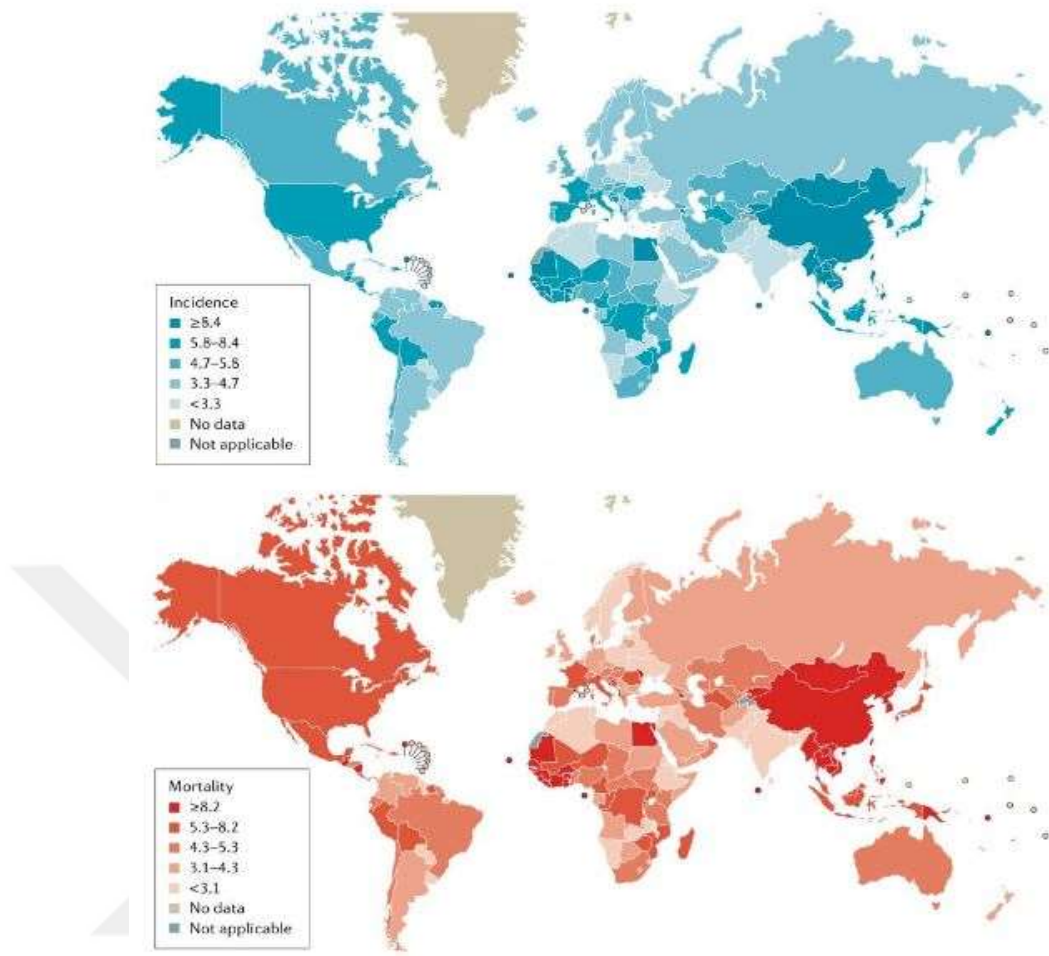


Şekil 1: Bir karaciğer lobülünün temel yapısı

2.2. Hepatosellüler Karsinom

2.2.1. HCC Epidemiyolojisi

Dünya sağlık örgütü 2020 yılı verilerine göre HCC, tüm kanserler arasında görülme sıklığı bakımından altıncı, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise dördüncü sırada bulunmaktadır (1). Yine kansere bağlı ölümler açısından bakıldığında HCC'nin, 2022 yılında ABD'de erkeklerde beşinci kadınlarda yedinci sırada en yaygın kanser nedeni olduğu görülmektedir (10). HCC, yetişkinlerde yaklaşık %75 oranında en sık görülen primer karaciğer kanseri türüdür ve sirozlu kişilerde en yaygın ölüm nedenidir. 2020'de, HCC nedeniyle yaklaşık 906.000 vaka ve 830.000 ölüm tespit edilmiştir (1). Karaciğer kanseri küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. HCC insidansı dünya çapında giderek artmakta ve 2025 yılına kadar her yıl 1 milyondan fazla kişinin karaciğer kanserinden etkileneceği tahmin edilmektedir (11). En yüksek HCC insidansı Afrika ve Doğu Asya'da rapor edilmiştir (Şekil 2) (12). Öte yandan HCC'nin insidansı ve mortalitesi, Avrupa'nın ve ABD'nin çoğunda artış eğilimindedir (13).



Şekil 2: Dünya geneli HCC insidansı ve mortalitesinin ülkelere göre dağılımı

2.2.2. HCC Risk Faktörleri

Hepatit B, hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı HCC'nin gelişimi için en sık görülen etiyolojik faktörlerdendir (14). Şekil 4'te HCC gelişimindeki patogeneze ilişkin etyolojisinden bahsedilmiştir.

Viral Hepatitler

Kronik hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) virüsü, HCC vakalarının %70'inden fazlası ile ilişkilidir (14). HBV, zarflı, kısmen çift sarmallı, dairesel DNA genomu olan ve Hepadnavirüs ailesine ait bir virüstür. HBV dünya çapında yaklaşık olarak 250 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve kronik hepatitin en yaygın nedenidir. HBV genomunun konak hepatosit genomuna entegrasyonu erken dönemde gerçekleşir ve HBV'ye bağlı HCC gelişiminin birincil patogenezi oluşturmaktadır. Viral genomun, insan genomunun telomeraz ters transkriptaz (TERT) promotör

bölgelerine eklenmesi, HCC vakalarının yaklaşık olarak %60-70'ini oluşturan mutasyona neden olur (15). Diğer genetik değişiklikler ise TP53 (hücre döngüsünü etkileyen), beta-1 katenin (CTNNB1), eksen inhibitörü-1 (AXINI), AT açısından zengin etkileşim alanı içeren protein 1A (ARID1A) ve ARID2'deki (kromatin proliferasyonu) mutasyonları içermektedir. HBV ve HCV enfeksiyonu, dünya çapında teşhis edilen HCC vakalarının sırasıyla %56'sını ve %20'sini oluşturmaktadır. HCC, HBV ile enfekte hastalarda siroz yokluğunda ortaya çıkabilir. HBV ile ilişkili HCC'nin %80'inden fazlası siroz zemininde gelişmektedir (16). Yüksek serum HBV DNA düzeyleri (10.000 kopya/mL'ye eşit veya daha fazla) siroz ve HCC gelişme riskini artırır (17). Ayrıca hepatit B e antijeninin (HBeAg) pozitifliği ve yüksek hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) (>1000 IU/mL) düzeyleri artan HCC insidansı ile ilişkilidir (18). HBV'nin HCV ve hepatit delta virüsü ile koenfeksiyonu HCC gelişme riskini artırır (19).

HCV, kısmen çift sarmallı bir RNA virüsüdür. Onbir ana genotip ve 15 farklı alt tipe sahiptir (14). Bunların içinde de HCV genotip 1b, sıklıkla HCC ile ilişkilidir (20). HCV, HBV gibi konakçı genomu ile bütünleşmemektedir. HCV'li hastalarda siroz gelişmesi viral karsinogenezde önemli bir adımdır. Kronik HCV enfeksiyonundaki kronik inflamasyon, ardından gelişen fibroz, nekroz ve rejenerasyon, HCC gelişimine katkıda bulunur. Karaciğer karsinogenezinde gösterilen moleküler belirteçler, viral yapısal ve yapısal olmayan proteinleri (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) içermektedir. HCV ile ilişkili HCC daha çok sirozlu veya ileri evre fibrozisli hastalarda ortaya çıkmaktadır (21). Sirozu olmayan hastalarda daha az HCV ile ilişkili HCC vakası bildirilmiştir (22).

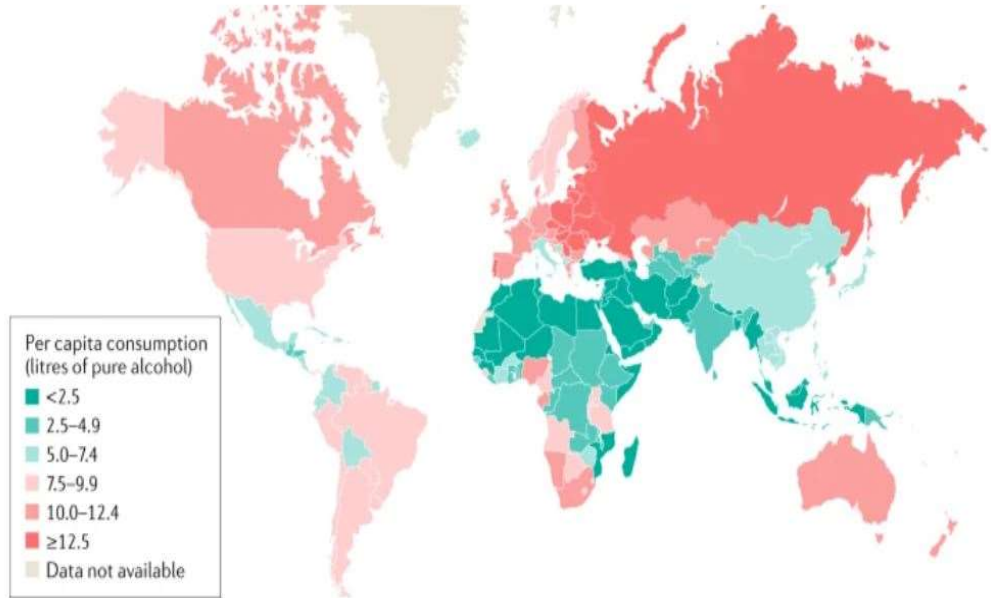
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol öyküsü yokluğunda hepatositlerde aşırı yağ bulunması ile karakterizedir. Hastalarda klinik tablo basit yağlanmadan NASH'e uzanır ve çoğunlukla metabolik sendrom ortamında ortaya çıkar. İnsülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve abdominal obezitesi olan hastalarda metabolik sendrom ortaya çıkar ve bu da kardiyovasküler riski artırır. NAYKH şu anda dünya çapında, özellikle batı ülkelerinde önde gelen ve gittikçe artan bir HCC nedeni haline gelmektedir (23). Sirozu olmayan ve HCC olduğu belirtilen

hastaların yaklaşık olarak %13'ünde arka planda NAYKH olduğu gösterilmiştir (24). 2016 ve 2030 yılları arasında obezite ve diyabetteki artış nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde HCC insidansının %122 artması beklenmektedir (25).

Alkol

Alkolik siroz ABD ve Avrupa'da HCC için ikinci en yaygın risk faktörüdür (26). Şekil 3'te >15 yaş bireylerde bölgelere göre kişi başına toplam alkol tüketimini gösteren bir harita mevcuttur (27). Dünya Kanser Araştırma Fonu tarafından taranan 19 çalışmalık (n = 5,650) bir meta-analizde, günde 10 g alkol alımı başına %4'lük istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bulmuştur (28). Kronik alkol kullanımı karaciğerde artan reaktif oksidatif strese ve iltihaplanmaya yol açmaktadır (29).



Şekil 3: Küresel WHO 2014 raporundan elde edilen verilere göre >15 yaş bireylerde bölgelere göre kişi başına toplam alkol tüketimini gösteren bir harita

Alfatoksin

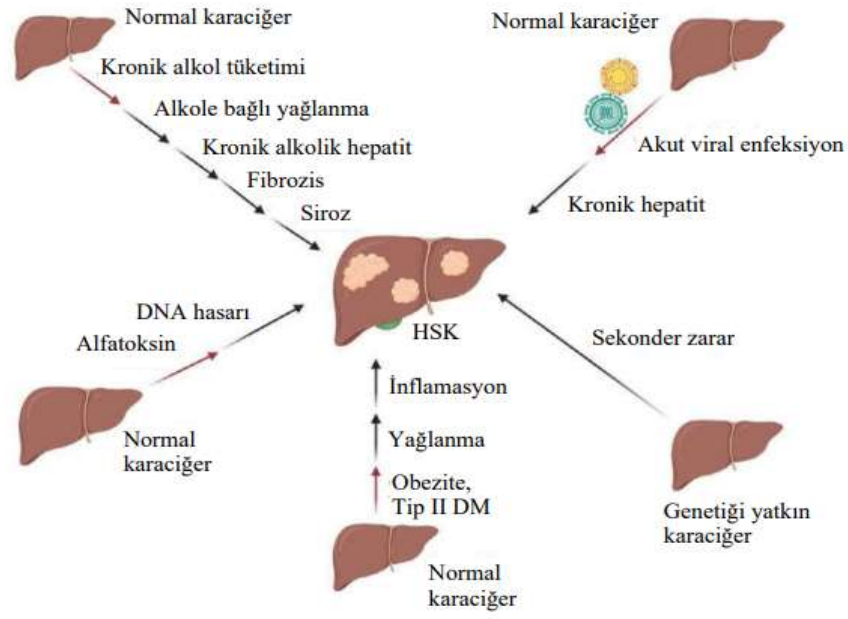
Aflatoksin B1, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen bir mikotoksindir. Çoğunlukla, mantarın tahılları kirlettiği Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya'da bulunmakta ve karsinogenez, çoğunlukla tümör baskılayıcı genin (p53) mutasyonu yoluyla olmaktadır (30). Aflatoksin B1, kronik hepatit B virüsü olan hastalarda da artan HCC riski ile ilişkili bulunmuştur (31).

Kronik biliyer hastalıklar, genetik veya metabolik karaciğer hastalıkları gibi diğer kronik karaciğer hastalıkları da siroza yol açabilmekte ve HCC gelişimini teşvik edebilmektedir, diğer etiyolojilerin neden olduğu HCC'lerin oranı dünya çapında <%5 ila %10 arasında değişmektedir (32).

2.2.3. HCC Patofizyoloji

Karaciğer çeşitli faktörlerin neden olduğu hasarlanmalara karşı hassas bir organdır. Yaralanmaya yanıt olarak, hasarlı karaciğeri onarmak ve yenilemek için karmaşık mekanizmalar devreye girer. Karaciğerdeki hasar kronikleştiğinde karaciğer fonksiyonlarının giderek bozulması sonucu siroz gelişebilir. Karaciğer fibrozunun yaygınlığı ve dağılımı, farklı etiyolojilere bağlı olarak çeşitli paternler sergiler (33). Aşırı karaciğer fibrozu genellikle portal alanda gelişmekte ve viral hepatitte hepatik parankime uzanmaktadır, bu aktivitelerin kalıcı portal inflamasyon ile ilişkili olduğu görülmektedir (33). Köprü fibrozu ise periportal fibrozisin gelişimini takiben ortaya çıkar ve mezenkimal yapıları (portal yollar ve santral damarlar) farklı boyutlara bağlamak için lobüller boyunca uzanır. Genellikle bu süreçler, intrahepatik portosistemik vasküler şant ve hepatositlerin rejenerasyonuna eşlik eder, böylece normal hepatik yapıdan nodül oluşumuna dönüşür ve sonuç olarak siroz yapısını oluşturur (33).

HCC esas olarak sirotik bir karaciğerde ortaya çıkmakta ve burada tekrarlayan inflamasyon ve fibrinogenez karaciğeri displaziye ve malign transformasyona yatkın hale getirmektedir. Karaciğer, immünolojik olarak saldırıya uğrayan enfekte hücreleri yok ederken aynı zamanda hepatosit döngüsünün artmasına neden olmaktadır (34). HCC'nin viral hasarın neden olduğu kronik rejenerasyona yanıt olarak çoğalan hepatik kök hücrelerden geliştiğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Küçük displastik nodüllerdeki hücreler, kök hücrelerle uyumlu belirteçler taşıyor gibi görünmektedir (35).



Şekil 4: Hepatoselüler karsinom gelişimindeki patogeneze ilişkili risk faktörleri

2.2.4. HCC Tanısı

Biyokimya

Bilirubin, alaninaminotransferaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP) ve albümini içeren karaciğer fonksiyon testleri ilk değerlendirmede yükselbilmektedir ve bu durum hastalığın şiddeti ile ilişkili olabilmektedir. Karaciğer fonksiyonu veya rezervi azalmış hastalarda diğer anormal laboratuvar bulguları arasında yükselmiş bir uluslararası normleştirilmiş oran (INR), protrombin zamanı (PT), trombositopeni, anemi, hiponatremi veya hipoglisemi görülebilmektedir. Genellikle ileri evre HCC, kronik hepatit veya sirozla ilişkili HCC hastaları bu bulgularla başvurmaktadır. Sirozla ilişkili olmayan erken HCC'li hastalarda karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Ayrıca hastalar başvuru anında hipoglisemi, hiperkalsemi, eritrositoz gibi HCC'nin paraneoplastik özellikleri ile başvurabilirler (9).

HCC etiyolojisini değerlendirmek için diğer laboratuvar değerleri arasında hepatit B yüzey antijeni, anti-HCV antikoru, alfa antitripsin seviyesi, bakır seviyeleri ve demir doygunluğu bulunmaktadır (14).

Serum Alpha-Fetoprotein (AFP)

Alfa-fetoprotein, gebelik sırasında fetal yolk kesesi ve fetal karaciğer tarafından üretilen bir serum glikoproteinidir. Yüksek serum AFP seviyeleri HCC için tipiktir ancak tümör boyutu veya vasküler invazyon ile ilişkili değildir. Küçük boyuttaki HCC vakalarının yaklaşık %40'ı AFP salgılamamaktadır. Erken sirotik olmayan HCC hastalarında genellikle serum AFP seviyeleri normal aralıktadır (36). HCC tanısında 200 ng/ml'den fazla olan belirgin şekilde yükselmiş serum AFP seviyeleri oldukça spesifiktir ancak HCC'yi saptamak için orta derecede duyarlılığa sahiptir (37). Eş zamanlı karaciğer hastalığı olan hastalarda 500 ng/mL'lik bir kesme noktası kullanılarak HCC'yi saptamanın özgüllüğü %90'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir (38). Serum AFP seviyeleri kronik hepatit, siroz, gebelik ve diğer germ ve germ hattı olmayan tümörleri olan hastalarda yükselebilmektedir (39). Genellikle kılavuzlar tarafından yüksek riskli hastalarda HCC taraması için altı ayda bir serum AFP içeren veya içermeyen ultrason önerilmektedir (4,5).

Diğer biyobelirteçler arasında, HCC'de yükselebilen des-gama-karboksiprotrombin (DCP) ve lektine bağlı alfa-fetoprotein (AFP-L3) bulunmaktadır (40).

Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğerde saptanan solid lezyonlarda ilk adım olarak, hastanın HCC (örn., siroz, kronik hepatit B enfeksiyonu) veya karaciğer metastazları (örn., ekstrahepatik malignite öyküsü) için risk faktörlerine sahip olmadığını doğrulamak ve bir algoritmayı takip etmek önemlidir (41) (şekil 5). Günümüzde HCC, ultrason (USG), kontrastlı ultrason (CEUS), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile teşhis edilebilmektedir (9). Ultrason, HCC taraması için yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir tarama testidir. Non-invaziv olması, ucuz olması ve kontrast veya radyasyona maruz kalma riski olmadan güvenli olması gibi birçok avantajı bulunmaktadır. Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %59,3 (51,3–67,1) ve %77,4 (71,1–85,5) arasında değişmektedir (42). Kontrastsız USG, HCC'nin boyutunu, morfolojisini, yerini ve vasküler invazyonunu belirlemektedir. HCC, yağlı infiltrasyona veya fibrozisin arka planına bağlı olarak USG'de hipoekoik veya

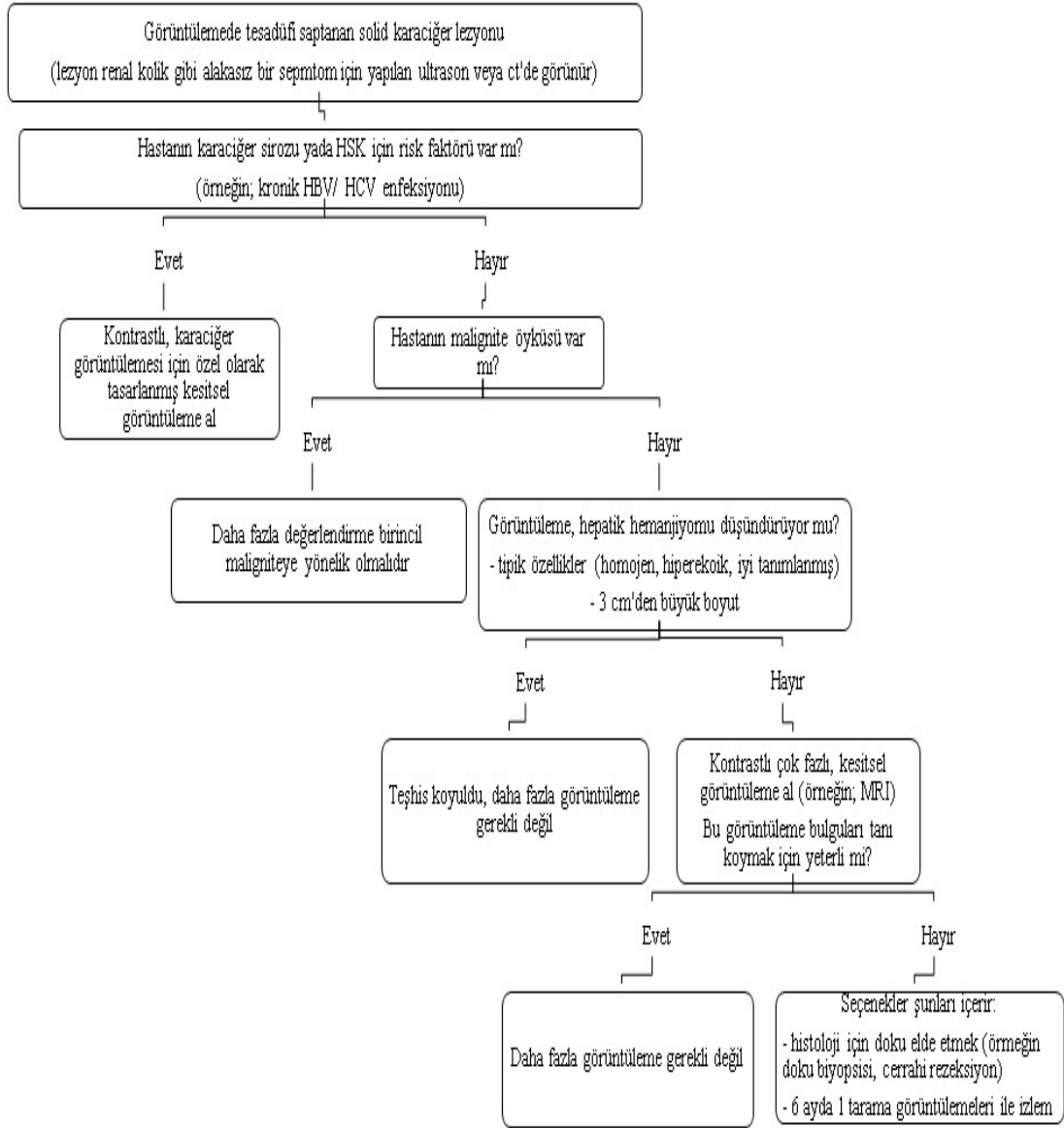
hiperekoik görüntü verebilse de 2 cm'den küçük tümörlerin tespiti için tanı değerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir (43).

Kontrastlı ultrason (CEUS) ise kontrastsız ultrasonda tespit edilen lezyonların karakterizasyonu için kullanılabilmektedir (14). Ayrıca 2008 yılında yapılan bir çalışmada, sirotik zemini olan hastalardaki lezyonlarda kontrastsız USG'nin sensitivitesi %85,8 ve spesifitesi %57,4 bulunurken CEUS'un sensitivitesinin %96,2 ve spesifitesinin %97 olduğu gösterilmiştir (43).

Üç fazlı BT taraması ile HCC'yi saptamak için tanısallık görüntüleme kriterleri, arteriyel fazda hiperenhansmanı ve karaciğer arka planına göre portal venöz faz sırasında hızlı boşalmayı içermektedir (44,45). Kontrastlı BT'nin lezyon başına duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %65 ve %96'dır (46). Karaciğerde 2 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılık %40'a düşerken 2 cm veya daha büyük lezyonlar için pozitif prediktif değer %92'nin üzerine çıkmaktadır (47).

MRI'da HCC, T1 ağırlıklı görüntülerde lezyonun fibroz, yağ ve nekroz derecesine bağlı olarak izointens ya da hiperintens görüntü verebilmektedir. İyi diferansiye tümörler çoğunlukla T1'de hiperintens ve T2 görüntülerde izointens olarak görünmekteyken kötü veya orta derecede farklılaşmış tümörler, T1 görüntülerde izointens ve T2 görüntülerde hiperintens olarak görünmektedir. Kontrast MRI'nın duyarlılığı %77-90 ve özgüllüğü %84-97 arasındadır (14).

Ayrıca Amerikan Radyoloji Derneği (ARA), hepatik nodülleri sınıflandırmak için bir karaciğer görüntüleme raporlama ve veri sistemi (LI-RADS) geliştirmiştir ve 2018'de Amerikan Karaciğer Hastalığı Araştırmaları Derneği (AASLD) dahil olmak üzere çeşitli toplumlar tarafından benimsenmiştir (14).



Şekil 5: Rastlantısal saptanan solid karaciğer lezyonlarının Uptodate tarafından önerilen tanısal değerlendirmesi

Karaciğer Biyopsisi

Tümör ekimi, kanama riski ile ilişkili ve uygun bölgeden doku alınamaması durumunda yanlış negatif olduğundan, HCC için karaciğer biyopsisi rutin olarak yapılmamaktadır. Karaciğer biyopsisinin tümörün boyutuna bağlı olarak %66-93 duyarlılığı ve %100 özgüllüğü bulunmaktadır (48).

AASLD, kontrastlı görüntüleme HCC için tipik olmayan, LI-RADS-M veya LI-RADS-4 olarak sınıflandırılan lezyonlarda biyopsi yapılmasını önermektedir. Ayrıca yüksek dereceli displastik nodüllerden HCC tanısının doğruluğunu artırmak

için ısı şoku proteini 70 (HSP70), glipikan-3 (GPC3) ve glutaminsentetaz (GS) gibi biyobelirteçler kullanılabilmektedir (49–51).

2.2.5. HCC’de Klinik Bulgular

HCC'nin tipik klinik özellikleri iyi bilinse de (sirozlu hastalarda karın ağrısı ve kilo kaybı dahil) artık birçok hastaya herhangi bir spesifik semptom veya bulgunun olmadığı aşamada erken teşhis konmaktadır. İlerlemiş hastalıkta, HCC'li hastalarda genellikle tipik semptom ve bulgular ortaya çıkmakta ve tanı doğrudan konulmaktadır. Ayrıca, HCC sıklıkla sirozla birlikte bulunmakta ve HCC'nin başlangıcı, hastanın durumundaki açıklanamayan ani bir değişiklikle tetiklenmektedir (9). HCC'li hastalar, tümör ileri bir aşamaya ulaşana kadar varlığından genellikle habersizdir. En yaygın semptom genellikle sağ hipokondriyak veya epigastrik ağrıdır. Diğer semptomlar Tablo 1’de listelenmiştir (9).

Fiziksel bulgular hastalığın evresine göre değişebilmektedir. Hastanın ilk tıbbi ziyareti sırasında tümör ilerlediğinde, karaciğer neredeyse her zaman, bazen de büyük ölçüde büyümüş bulunmaktadır. Palpasyonda hepatik hassasiyet yaygındır ve özellikle sonraki aşamalarda daha da belirginleşebilmektedir. Büyümüş karaciğerin yüzeyi pürüzsüz, düzensiz veya nodüler olarak saptanmaktadır. Tümör üzerinde arteriyel bir üfürüm duyulabilmektedir (52). Patognomonik olmasa da, bir üfürüm HCC tanısı için yararlı bir ipucu olabilmektedir. Daha az sıklıkla, tümör üzerinde bir sürtünme sesi duyulabilse de bu işaret daha çok hepatik metastaz veya apse için karakteristiktir.

Asit, hasta ilk görüldüğünde mevcut olabilmekte veya tümörün ilerlemesi ile ortaya çıkabilmektedir. Çoğu hastada asit, uzun süredir devam eden siroz ve portal hipertansiyonun bir sonucu olsa da bazı durumlarda primer tümör veya metastazlar tarafından peritonun invazyonu veya hepatik venlerin veya superior vena kavanın obstrüksiyonundan kaynaklanabilmektedir (49). HCC hepatik venleri invaze ettiğinde ve vena kava içine yayıldığında ve tıkadığında şiddetli alt ekstremitte ödemi meydana gelebilmektedir (49). Virchow-Trosier (supraklaviküler) lenf nodu, Sister Mary Joseph (periumbilikal) nodülü veya büyümüş aksiller lenf nodu nadiren bulunmaktadır (9).

Tablo 1: HCC Semptom ve Belirtileri

Semptom	Sıklık (%)
Karın ağrısı	59-95
Kilo kaybı	34-71
Halsizlik	22-53
Şişkinlik	28-43
Nonspesifik GI semptomlar	25-28
Sarılık	5-26
Bulgular	
Hepatomegali	54-98
Asit	35-61
Ateş	11-54
Splenomegali	27-42
Zayıflık	25-41
Sarılık	4-35
Karaciğer üfürümü	6-25

Paraneoplastik belirtiler HCC'li hastalarda nadirdir. Hastaların %5'inden azında hipoglisemi, %10'undan azında polisitemi bulunmaktadır, ayrıca diğer nadir paraneoplastik belirtiler olarak hiperkalsemi ve oval, hiperpigmente, pullu lezyonlardan oluşan kutanöz belirtiler görülebilmektedir (2,49).

2.2.6. HCC Gelişiminin Önlenmesi ve HCC Taraması

HCC Gelişiminin Önlenmesi

Küresel bir perspektiften bakıldığında, HCC'yi önlemek için birden fazla yaklaşım olduğu görülmektedir. Viral hepatit ve HCC yönetimine yönelik kaynakların sınırlı olduğu düşük sosyoekonomik düzeyli ülkelerde HCC yükünü azaltmak için birincil önlemenin tek gerçekçi ve sürdürülebilir yaklaşım olduğu görülmektedir. Endemik bölgelerde, HBV esas olarak enfekte kanla temas yoluyla, sıklıkla anneden bebeğe inutero veya doğum sırasında dikey geçişle ve ayrıca aile üyelerinden bebelere ve çocuklara yatay geçiş yoluyla bulaşmaktadır (3). Tayvan'da toplum temelli bir çalışmada, aşılanmamış HBV kohortunda HCC insidansının aşıli doğum kohortuna göre dört kat daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (53). Çoğu ülkede neonatal HBV aşısı mevcut ve tavsiye edilse de yüksek HCC insidansı olan en büyük ve en kalabalık Afrika ülkeleri için aşı kapsamının sadece %40-70 olduğu görülmüştür

(54), bu da önlemede iyileştirme için açık bir fırsat penceresi sağlamaktadır. Ek olarak, hamileliğin üçüncü trimesterinde yüksek HBV yükü olan hamile annelerin antiviral tedavisinin anneden çocuğa bulaşma riskini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (55).

HCV'nin aşılama yoluyla önlenmesi şu anda mümkün değildir ancak kan ürünlerinin transfüzyondan önce taranması, tek kullanımlık iğnelerin kullanılması ve cerrahi aletlerinin sterilizasyonu yoluyla viral hepatit bulaşmasını en aza indirmek veya azaltmak için temel stratejilerdir.

Yapılan çalışmalar nüfusa dayalı HBV ve HCV taraması ve yüksek oranda endemik bölgelerde enfekte bireylere antiviral tedavi sağlanması şu anda eksik olsa da, 2030 yılına kadar dünya çapında kronik viral hepatitin ortadan kaldırılmasına yönelik bir stratejinin uygulanması, HCC hastalık yükünü önemli ölçüde hafifletme potansiyeline sahip olabileceği gösterilmiştir (56)

Sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmek ve HCC risk faktörlerinden kaçınmak, HCC'nin önlenmesi için ek stratejilerdir. Sigara ve ağır alkol kullanımından, obezite ve metabolik sendroma yol açan hiperkalorili diyetten kaçınmak, karaciğer yağlanmasıyla ilişkili karaciğer hasarı ve sirozu ve buna bağlı HCC yükünü azaltmaktadır (57).

Diyetle aflatoksin maruziyetini en aza indirmek, yüksek endemik yükü olan bölgelerde HCC yükünü azaltmak için çok önemli bir adımdır. Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı tarafından 2014 yılında, insanların aflatoksinlere maruz kalmasını azaltmak için çeşitli müdahale stratejilerinin etkinliğini değerlendiren bir çalışma grubu toplanmıştır ve bazı önlemler belirlenmiştir (58). Bu önlemler, genetik olarak dirençli tohumların seçilmesini, hasat sonrası gelişmiş işlemeyi, mikotoksin tutucu enterosorbentlerle birincil önlemeyi ve kimyasal önleme fırsatlarını içermektedir. Özellikle hasat sonrası önlemler, bu müdahalelere katılan bireylerde aflatoksin kontaminasyonunun biyolojik belirteçlerinin seviyelerinde belirgin bir düşüşe neden olabilmektedir (59,60).

HCC Taraması

HCC taraması, erken tümör tespiti ve uygun erken yönetim yoluyla HCC hastalık yükünü azaltmak için ikincil bir önleme stratejisidir. Tanısı zor koyulabilen HCC, genellikle bir veya daha fazla görüntüleme modalitesinin kullanılmasını gerektirir. Amaç, tüm tedavi seçeneklerinin mevcut olması için tümörleri ≤ 2 cm boyutundayken tespit etmektir. Tümörü erken evrede tespit edilen ve tedavi gören hastaların beş yıllık sağ kalım oranı yüzde 70'i aşmaktadır (61).

Tarama Kimlere Yapılmalı?

HCC'de taramanın amacı mortaliteyi azaltmak olduğundan ve tarama maliyeti de göz önünde bulundurulduğundan tarama için aday olan risk altındaki hastalar genellikle iyi tanımlanmıştır. HCC taraması ilgili toplum bazlı kılavuzlarda, hasta popülasyonları biraz farklılık gösterse de çoğu yüksek risk gruplarını aşağıdaki gibi tanımlamaktadır (4,62,63);

- Sirozlu hastalar, Child-Pugh sınıf A ve B
- Sirozlu hastalar, Child-Pugh sınıf C, sadece karaciğer nakli bekleyen hastalar
- Sirozik olmayan aşağıdaki özelliklere sahip HBV'li hastalar;
 - Aktif hepatit (yüksek ALT ve/veya yüksek viral yük),
 - HCC aile öyküsü,
 - Afrikalılar ve Afrikalı Amerikalılar,
 - 40 yaş üstü Asyalı erkekler,
 - 50 yaş üstü Asyalı kadınlar,
 - Ayrıca bazı toplum bazlı kılavuzlar kronik hepatit C virüsü ve ileri karaciğer fibrozu (evre F3) olan hastaların da tarama programına alınmasını önermektedir (4).

Ülkemizde de yapılan HCC taramaları genellikle AASLD ve EASL tarafından yayınlanan kılavuzları ile yapılmaktadır.

Child-Pugh sınıf C olan hastalarda, sınırlı beklenen yaşam süreleri ve saptanan kanser tedavisini tolere etmek için düşük hepatik fonksiyonel rezervleri nedeniyle gözetim önerilmemektedir (4).

Aktif HBV kanıtı olan hastalar yukarıda listelenen demografik kriterlerden herhangi birini karşılamasalar bile HCC için tarama önerilmektedir. Yüksek viral yükü neyin oluşturduğuna dair net bir tanım olmasa da Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından aktif kronik HBV enfeksiyonunu tanımlamak için önerilen sınır değer viral yükün >100.000 kopya/mL (20.000 uluslararası birim/mL)' dir (17). Başarıyla tedavi edilmiş Kronik HBV enfeksiyonu için hepatit B yüzey antijeni seropozitif olan hastalarda HCC riski azalmış gibi görünse de bu hastalarda tarama yapmaya devam edilmesi önerilmektedir (4).

Nasıl Taranmalı?

Hepatokarsinogenez, moleküler, hücresel ve histolojik seviyelerde, invaziv olmayan görüntüleme yöntemleriyle ortaya çıkarılabilen anahtar değişikliklerle birlikte karmaşık, çok aşamalı bir süreçtir. Bu nedenle görüntüleme teknikleri, HCC'nin saptanması, karakterizasyonu, evrenmesi, sürveyansı ve prognoz değerlendirmesinde çok önemli roller oynamaktadır. Şu anda ultrason, tarama ve gözetim amaçları için birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Arteriyel faz hiperensansmanını ve portal venöz ve/veya gecikmiş faz arınmasını içeren kesin iyileştirme paternlerine dayanmakla birlikte kontrastlı dinamik bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), histopatolojik doğrulama gerektirmeyen HCC için tanı araçlarındandır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, hepatobiliyer kontrast ajanları ile MRG, perfüzyon görüntüleme ve manyetik rezonans elastografi dahil olmak üzere fonksiyonel MRG teknikleri, tümör biyolojik davranışları hakkında daha fazla önemli bilgi sağlama konusunda umut vaat etmektedir. Ek olarak, nodül boyutu, sınırı, sayısı, vasküler invazyon ve büyüme paternleri dahil olmak üzere tümör görüntüleme özelliklerinin değerlendirilmesi, tümör mikrovasküler invazyonunun ve hasta prognozunun preoperatif tahmin edilmesini sağlamaktadır (64).

Tablo 2'de gösterildiği gibi HCC için farklı görüntüleme tekniklerinin avantajları ve sınırlamalarına göre, farklı bölge ve ülkelerden kılavuzlar tarafından çeşitli tanı algoritmaları önerilmiştir (64). Bunlar arasında AASLD (63), EASL (4) ve Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu (EORTC) tarafından önerilen kılavuzlar bulunmaktadır. Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL), Japonya Hepatoloji Derneği ve Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu (JSH-LCSG), Kore

Karaciğer Kanseri Çalışması Grup ve Ulusal Kanser Merkezi (KLCSG-NCC) ve Hindistan Ulusal Karaciğer Araştırmaları Derneği (INASL) en etkili olanlardır (64).

Tablo 2: Farklı Ülke ve Bölgelerin Kılavuzlarının Karşılaştırılması

Bölge	Yıl	Ülke/Toplum	Stratifikasyon	Cut-off boyutu	AFP	CEUS	EOB-MRI
Asya	2014	Japonya/JSH-LCSG	Dinamik desen	/	İçermez	Dahil	İlk sıra
	2014	Kore/KLCSG-NCC	Boyuta dayalı	1 cm	Dahil	İçermez	Tercihen tavsiye edilir
	2014	Hindistan/INASL	Boyuta dayalı	1 cm	İçermez	Dahil	Müsaitliğe göre
	2017	Çin/NHFPCPRC	Boyuta dayalı	2 cm	Dahil	Dahil	İsteğe bağlı
	2017	APASL	dinamik desen	/	İçermez	Dahil	İlk sıra
Avrupa	2012	EASL-EORTC	Boyuta dayalı	1 cm / 2 cm			İçermez
Amerika	2011	ABD/AASLD	Boyuta dayalı	1 cm			İçermez

AFP: Alfa fetoprotein; CEUS: Kontrastlı ultrasonografi; EOB-MRI: Gadoksetik asitle güçlendirilmiş MRI; JSH-LCSG: Japonya Hepatoloji Derneği - Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu; KLCSG-NCC: Kore Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu - Ulusal Kanser Merkezi; INASL: Hindistan Ulusal Karaciğer Araştırmaları Derneği; NHFPCPRC: Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık ve Aile Planlaması Komisyonu; APASL: Karaciğer Araştırmaları için Asya-Pasifik Derneği; EASL-EORTC: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği - Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu; AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği.

Karaciğer ultrasonografisi, AASLD, EASL ve APASL tarafından onaylanan standart HCC tarama testidir (65). Optimum tarama aralığı, HCC'nin 3 aydan 9 aya kadar değişen medyan iki katına çıkma süresine ve 6 aylık aralığın etkinlik açısından 3 aydan 4 aya kadar aralıklarla eşdeğer olduğunu ve 12 aylık gözetim aralığından daha iyi olduğunu gösteren çalışmalara dayalı olarak 6 ay olduğu gösterilmiştir (66).

Kan bazlı tarama testleri arasında, yüksek serum AFP seviyelerinin tespiti, yaygın olarak karaciğer ultrasonografisine ek olarak kullanılmaktadır ancak HCC için bir tarama testi olarak kullanımı, 20 ng/ml'lik bir cut-off değerindeki %40-60'lık düşük duyarlılığı ve %80- 90 'lık özgüllüğü nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir (67).

HCC taramasının yararı kapsamlı bir şekilde çalışılmış olsa da tablo 3'de de gösterildiği gibi tarama için uygun bireylerin seçimi, fazla HCC saptamasını önlemek

için çok önemli olmaya devam etmektedir (68). Örneğin, sirozu ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh skoru C sınıfı) olan hastalar, karaciğer yetmezliğinden ölüm risklerinin yüksek olması nedeniyle beklenen hayatta kalma süreleri çok kısa olduğundan ancak karaciğer nakli için uygunlarsa HCC taramasına tabi tutulması önerilmektedir (4). Bu hasta grubunda erken HCC'yi tespit etmeye çalışmak, genel sağkalımı veya yaşam kalitesini iyileştirmeden ziyade tedaviye, artan maliyetlere, olumsuz fiziksel etkilere ve psikolojik zararlara yol açabilir (68).

Tablo 3: Hepatosellüler karsinom için en yüksek risk altındaki hastalar

Popülasyon Grubu	Tarama etkinliği için eşik insidansı (> 0.25 KYY; yılda %)	HCC insidansı (% yılda)
Tarama yararının gösterildiği yüksek HCC riski		
40 yaş üstü hepatit B taşıyıcısı Asyalı erkek	0.2	0.4%-0.6% yılda
50 yaş üstü hepatit B taşıyıcısı Asyalı kadın	0.2	0.3%-0.6% yılda
Ailede HCC öyküsü olan Hepatit B taşıyıcısı	0.2	Artmış
Hepatit B'li Afrikalı ve/veya Kuzey Amerikalı siyahiler	0.2	Genç yaşta HCC gelişir
Sirozlu hepatit B taşıyıcıları	0.2-1.5	3%-8% yılda
Hepatit C sirozu	1.5	3%-5% yılda
Evre 4 PBC	1.5	3%-5% yılda
Genetik hemokromatoz ve siroz	1.5	Muhtemelen > 1.5% yılda
Alfa-1 antitripsin eksikliği ve siroz	1.5	Muhtemelen > 1.5% yılda
Diğer etiyolojilere sekonder siroz	1.5	Bilinmeyen
Taramanın yararının belirsiz olduğu yüksek HCC riski		
40 yaşından küçük erkek hepatit B taşıyıcıları	0.2	< 0.2% yılda
50 yaşından küçük kadın hepatit B taşıyıcıları	0.2	< 0.2% yılda
Hepatit C ve evre 3 fibrozis	1.5	< 1.5% yılda

KYY: Kazanılan yaşam yılları; HSK: Hepatosellüler kanser

HCC Taraması İçin Yapılan Çalışmalar

Sirozik hastalar için tarama rutin bakımın bir parçası olduğundan henüz yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışma bulunmasa da yüksek riskli hastalarda HCC taraması önerisi, sirozlu veya sirozsuz HBV enfeksiyonu olan hastalarda tarama sonrasında mortalitede yüzde 37'lik bir azalma bulan bir araştırmaya dayanmaktadır (69). Kronik HBV'li 19.200 Çinli hastanın bu çalışmasında ve beş yıllık takipte, tarama uygulanan hastalarda (altı ayda bir ultrason ve serum AFP düzeyi) HCC'ye bağlı ölüm oranı, tarama yapılmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (100.000'de 83'e karşı 132, ölüm oranı 0.63, 95% CI 0.41-0.98) (69). Ayrıca 10.000'den fazla sirozlu hastayı içeren 38 çalışmanın bir havuzlanmış analizinde, HCC tarama programına alınan hastaların üç yıllık sağkalım oranları, taraması olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (yüzde 51'e karşı yüzde 28; odds ratio [OR] 1.9, 95% CI 1.7-2.2) (70). Başka bir metaanalizde 15.158 hastayı içeren 47 çalışma taranmıştır, HCC taramasının, hastaların potansiyel olarak iyileştirici tedaviler almaya uygun olduğu çok erken veya erken bir aşamada HCC'nin saptanması yoluyla genel sağkalımda iyileşme ile ilişkili olduğunu bulmuştur (70). Taramanın faydaları klinik topluluk ve kılavuz yazma komiteleri (4,5,63) arasında iyi bilinmesine rağmen, ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü web sitesinin “yüksek risk altındaki kişilerin taranması hepatosellüler kanserde mortalitede azalmayla sonuçlanmaz” ifadesi bazı yazarlar tarafından tartışılmıştır (71). Önerilerdeki bu tutarsızlık, taramanın HCC hastalarında genel sağkalımı iyileştirmedeki etkisini destekleyen çok sayıda gözlemsel çalışma sonucuna rağmen, HCC taramasının HCC mortalitesini azalttığına dair yüksek kalitede kanıt bulunmamasından kaynaklanmaktadır (70). Bununla birlikte, bilgilendirilmiş hastalar taramayı tercih ettiğinden, bilgilendirilmiş onam sağlandığında HCC taramasının randomize bir çalışmasının mümkün ve etik olmadığı görülmüştür (72).

HBV'li Afrika kökenli hastalarda, diğer taşıyıcılardan daha genç yaşta HCC gelişme eğiliminde olduğu görülmektedir (73). HBV taşıyıcısı 5238 hasta (HCC'li 553 ve HCC'siz 4685) üzerinde yapılan bir çalışmada, ailesinde HCC öyküsü olanlarda HCC riski anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (74). Bu hastalarda 70 yaşına gelindiğinde, kümülatif HCC riski, HCC'li bir aile üyesi olanlarda, etkilenmiş

bir aile üyesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında (% 23,6'ya karşı % 8,9) önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Bu gruptaki hastalar için taramaya başlamak için optimal bir yaş bulunmasa da HBV tanısı alanlarda 18 yaşından sonra taramaya başlamasını önerilmektedir (4).

Bir metaanalizde (13367 hasta, 32 çalışma) sirozlu hastalarda HCC'nin saptanması için AFP ölçümü olan veya olmayan görüntülemenin duyarlılığını değerlendirilmiştir (75). Ultrason, herhangi bir evre HCC'yi %84 hassasiyetle (%95 CI, %76-%92) ancak erken evre HCC'yi sadece %47 hassasiyetle (%95 GA, %33-%61) tespit etmiştir (75).

Bir metaanalizde 41.052 vakada tarama ile tespit edilen 59 çalışma incelendi. HCC taraması, erken evrede saptama (RR 1.86, %95 CI 1.73-1.98; I2 = %82), küratif tedavi alınması (RR 1.83, %95 CI 1.69-1.97; I2 = %75) ve genel sağkalım (HR 0.67, %95 CI 0.61-0.72; I2 = %78) ile ilişkilendirildi. Bu 59 çalışma içinden 4 çalışmanın, yanlış pozitif veya belirsiz tarama sonuçları nedeniyle taramayla ilgili fiziksel zararları incelediği ve araştırmalarda taramaya bağlı fiziksel zarar gören hastaların oranı %8.8 ile %27.5 arasında değiştiği saptanmıştır (76).

Tayvan'dan sirozlu 1597 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, standart ultrasonografiye ek olarak AFP düzeylerinin ölçülmesinin, önemli bir özgüllük kaybı olmaksızın tek başına ultrasonografi ile karşılaştırıldığında taramanın duyarlılığını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Ultrasonografi tek başına %92 duyarlılık ve %68,3 özgüllük elde ederken, ultrasonografi ve AFP kombinasyonu %99,2 duyarlılık ve %74,2 özgüllük elde etmiştir (77). Alaska'da 1487 yerli hepatit B yüzey antijeni pozitif taşıyıcısı üzerinde yapılan geniş bir popülasyon tabanlı bir çalışma, tek başına AFP düzeylerinin kullanıldığı taramanın, çoğu HCC'yi rezektabl bir aşamada ve büyük ölçüde uzamış sağkalımda tespit edebildiğini göstermiştir; bu, AFP'nin ultrasonografi sırasında bir HCC tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündürse de sınırlı kaynaklar nedeniyle dünya genelinde yaygın olarak kullanılmadığı görülmektedir (78). ABD'de yapılan çok merkezli bir retrospektif çalışma, normal ALT seviyelerine sahip olduklarında sirozlu ve viral hepatitli hastalarda AFP ölçüm performansının önemli ölçüde arttığını göstermiştir (79). ABD'den ülke çapında yapılan başka bir çalışmada, erken evrede HCC'nin saptanması için AFP kullanımının, düşük hepatik

inflamasyon düzeylerini yansıtan düşük serum ALT düzeyleri olan hastalarda daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur (80).

AFP-L3 ve DCP gibi diğer serum bazlı biyobelirteçler, özellikle Japonya'da HCC taraması için kullanılmıştır (40,81,82). Ayrıca cinsiyet, yaş, AFP-L3, AFP ve DCP'den türetilen ve HCC'nin tespiti için oldukça doğru bir model olduğu gösterilen GALAD skoru, HCC'nin erken tespiti için önerilmiştir (81,83). HCC'li toplam 111 hasta ve 180 sirozlu veya kronik hepatit B'li kontrol grubu dahil edildiği 2018 yılında yapılan çok merkezli bir faz II biyobelirteç çalışmasında, GALAD'ın HCC'nin tespiti için ultrasonografiden üstün olduğunu göstermiştir (81). Bu çalışmada HCC tespiti için GALAD skorunun eğrisi altında kalan alan 0.95'ti (%95 CI 0.93-97), bu da ultrasonografi için eğrinin altındaki alandan (0.82, $P < 0.01$) daha yüksek ve GALAD skorunun HCC saptaması için %91 duyarlılığı ve %85 özgüllüğü olduğu göstermiştir (81). Test maliyetleri düşürülebilirse, GALAD skorunun, ultrasonografi ekipmanının ve eğitimli radyolog sayısının az olduğu sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde pratik, etkili tarama testi olabileceği, tarama uyumunu iyileştirebilebileceği ve kanser tarama programlarının etkinliğinin artmasına yol açabileceği düşünülmektedir (12).

Moleküler teknolojiler ve genomikteki ilerlemelerin ardından, mikroRNA'lar, proteomik tarafından tanımlanan spesifik peptitler, DNA mutasyonları ve diferansiyel olarak metillenmiş bölgeler gibi dolaşımdaki kanser biyobelirteçlerinin, HCC'nin taraması ve erken tespiti için potansiyel kullanıma sahip olduğu gösterilmiştir (84). Ancak, bu tür aday biyobelirteçler henüz klinik uygulamalarda kullanılmamıştır (12).

Taramadaki Başarısızlıklar

Tarama bazen dahiliye uzmanları ya da pratisyen hekimler tarafından gerçekleştirilmekte ve ultrason taramaları karaciğer hastalığında özel uzmanlığı olmayan radyologlar tarafından yapılmaktadır. Bu durumda hastada sadece fokal lezyon saptanırsa hepatolog veya gastroenteroloğa yönlendirilmekte ve buna “popülasyon bazlı tarama” adı verilmektedir. Nüfusa dayalı tarama esas olarak ABD’de uygulanırken, uzman taraması Avrupa ve Asya’da daha yaygındır. İki ABD yöntemini karşılaştıran sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz, alkolik ve NASH sirozu olan hastalarda olmak üzere, toplum temelli kohortlardan (%8.8) ziyade

uzmanlık ortamında (%73.7) çok daha yüksek bir tarama etkinliğini bildirmiştir (85). Bu farklılığın birçok nedeni vardır. Karaciğer hastalığında özel uzmanlığa sahip olmayan klinisyenler ve radyologlar, uluslararası kılavuzlar hakkında sınırlı bilgiye sahip olabilmektedirler (86). Diğer ciddi komorbiditelere ilişkin endişeler, görüntüleme yöntemlerine yetersiz erişilebilirlik gibi lojistik sorunlar ve zamanlama sürecindeki zorluklar da farklılığın diğer nedenlerindendir. Ayrıca Kanseri Bakımının Sürekliliğinde Kalite Kavramsal Modeli, tarama süreci başarısızlıklarının tarama yapılmaması, anormal laboratuvar değerleri için takip yapılmaması veya tarama ve takibin tamamlanmasına rağmen tespitin olmaması şeklinde kategorize etmektedir (87). Bu model meme kanseri ve rahim ağzı kanserindeki başarısızlıkları belirlemede başarıyla kullanılsada HCC taramasındaki başarısızlıkları belirlemede kullanılmamıştır (88). Tarama programlarını iyileştirmek amacıyla klinisyenler için otomatik hatırlatıcıların kullanılması veya hemşireler veya eczacılar tarafından gerçekleştirilebilecek protokollerin uygulanması gibi çeşitli müdahaleler yapılabileceği önerilmiştir (85).

2.2.7. Evreleme

HCC'nin prognozu hem tümör yüküne hem de karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Tümör boyutu, lenf nodu ve metastaz (TNM) evreleme sistemi, performans durumu ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesini kullanmamaktadır. Tablo 5'te detaylı gösterilmiştir. En yaygın kullanılan evreleme sistemlerinden birisi Barselona klinik karaciğer kanseri evrelemesidir (BCLC). Diğer evreleme sistemleri arasında Çin Üniversitesi Prognostik İndeksi, Japonya Entegre Evreleme, Karaciğer Kanseri İtalyan Programı bulunmaktadır.

Tablo 4'te de gösterilen BCLC evrelemesinde, hastaların performans durumu, karaciğer tümör yükü ve karaciğer fonksiyonu dahil olmak üzere en prognostik bilgileri kullanılır (89). Sistem, HCC'li hastaları beş aşamadan birinde sınıflandırmaktadır. Aşamaya bağlı olarak tedavi önerileri sağlayan 0, A, B, C ve D grupları belirlenmektedir. Tümör yükü, nodüllerin boyutuna ve sayısına, ekstrahepatik yayılımı veya makrovasküler tümör invazyonunun varlığına veya yokluğuna göre değerlendirilirken karaciğer fonksiyonu ise Child-Turcotte-Pugh skoru, MELD (tablo 6) (Son Aşama Karaciğer Hastalığı Modeli) ($MELD = 3.8 * \log_e(\text{serum bilirubin})$)

$[mg/dL]) + 11.2 * \log_e(INR) + 9.6 * \log_e(\text{serum creatinine } [mg/dL]) + 6.4$, MELD-Na = MELD + 1.32 * (137-Na) - [0.033 * MELD * (137-Na)] ve albümin-bilirubin ile değerlendirilmektedir (14).

Tablo 4 : BCLC Evrelemesi

BCLC Evre	Performans Durumu	Tümör Sayısı ve İnvazyon	Child Pugh
0 Çok erken	0	Tek<2cm	A
A Erken	0	Tek<5cm veya <3cm en fazla 3 lezyon	A-B
B Intermediate	0	Büyük veya multinodüler	A-B
C İleri	1-2	Vaskülerinvazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım	A-B
D Terminal	3-4	Yukarıdakilerden herhangi biri	C

Tablo 5: TNM Evrelemesi

Evre	TNM	Şema
Evre 1	T1N0M0	<2cm tek tümör, vasküler invazyon yok
Evre 2	T2N0M0	<2cm tek tümör, vaskülerinvazyon var veya <2cm multiple tümör veya 2cm tek tümör vaskülerinvazyon olmadan
Evre 3A	T3N0M0	Tek lobta multiple tümör ya da buna ekvaskülerinvazyon veya >5cm herhangi bir tümör veya >2cm tümör+vaskülerinvazyon
Evre 3B	T1-3N1M0	Pozitif reyonel lenf nodu

Evre 4A	T4N0-1M0	Majör portal veya hepatikvenleri de içeren, 2 veya daha fazlalobtamultiple tümör
Evre 4B	T1-4N0-1M1	Uzak metastaz

Tablo 6: Child Pugh Skorlama Sistemi

Parametreler	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Kontrol altında, hafif	Tedavi dirençli
Bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
PT zamanı uzaması (sn)(INR)	<4(<1,7)	4-6 (1,7-2,3)	>6 (>2,3)
Albumin(g/L)	>3,5	2,8-3,5	<2,8

Child A: 5-6, Child B: 7-9, Child C:10-15

2.2.8. HCC Tedavisi

HCC'nin yönetimi, yalnızca tümör boyutunu ve hasta komorbiditelerini değil, aynı zamanda HCC tedavisinin altta yatan karaciğer hastalığını alevlendirebileceğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini de hesaba katan karmaşık bir karar verme sürecini içermektedir. Tedavi seçeneklerinin mevcudiyeti, farklı uzmanlık seviyelerine (cerrahi, radyasyon onkolojisi, tıbbi onkoloji ve girişimsel radyoloji gibi) ve kaynaklara sahip farklı ülkelerdeki tıp merkezleri arasında oldukça değişkenlik göstermekte ve en iyi sonucu elde etmek için çok disiplinli bir ekip yaklaşımı gerektirmektedir (90).

Cerrahi rezeksiyon; BCLC sınıflandırmasında, çok erken (0) ve erken evre (A) olan hastalar cerrahi rezeksiyon için ideal adaylardır. Erken evre (A) olan,

karaciğer fonksiyonu korunmuş, ECOG-PS skoru 0 olan ve soliter nodülü 2 cm'den az olan hastalar için uygun cerrahi rezeksiyon adayları olduğu görülmektedir (91). Child-Turcotte-Pugh sınıflamasına göre yeterli karaciğer fonksiyonel rezervi olan hastalarda HCC için potansiyel olarak küratif parsiyel hepatektomi optimal tedavidir. Rezeksiyon için ideal hasta, karaciğer vasküler invazyonuna dair hiçbir radyografik kanıt göstermeyen, portal hipertansiyon kanıtı göstermeyen ve iyi korunmuş karaciğer fonksiyonu (Child-Turcotte-Pugh class A) olan ve karaciğerle sınırlı soliter lezyonu olan hastalardır. Dikkatle seçilmiş hastalarda ortalama %40-90'a varan beş yıllık relapsız sağkalım oranları rapor edilmiştir (92). Operasyon öncesi, hastalığın karaciğerle sınırlı olma olasılığına ve intrahepatik tümörün anatomik kısıtlamalarının ve altta yatan karaciğer fonksiyonunun rezeksiyona izin verip vermeyeceğine odaklanılmalıdır. Çoğu cerrahi yaklaşım rezeksiyon için uygunluğu ≤ 5 cm çapında tümörleri olan hastalarla sınırlandırırsa da rezeksiyon için hasta seçiminde tümör boyutuna ilişkin genel bir kural bulunmamaktadır. Asıl üzerinde durulması gereken durum uygun hasta seçimi yapılmadığı takdirde, sirotik hastalarda perioperatif mortalite, sirotik olmayan hastalara göre iki kat daha yüksek olmasıdır. Sirozlu hastalar için cerrahi rezeksiyon en güvenli şekilde Child-Turcotte-Pugh sınıf A hastalığı olanlarda yapılacağı unutulmamalıdır (92).

HCC'lerinin boyutu veya altta yatan zayıf karaciğer fonksiyonları nedeniyle rezeksiyon için aday olamayan hastalar için seçenekler arasında karaciğer transplantasyonu, termal ablasyon, embolizasyon, hepatik arteriyel infüzyon kemoterapisi gibi lokal karaciğere yönelik tedaviler, radyasyon tedavisi (RT) ve sistemik tedaviler bulunmaktadır (93).

Transplantasyon; HCC için küratif tedavi olarak kabul edilmektedir. En büyük tümör çapının 5 cm'den küçük olması veya en büyüğü 3 cm'de küçük en fazla üç tümör bulunması ve makrovasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım olmaması Milan karaciğer transplantasyonu kriterlerini oluşturmaktadır (94). Karaciğer nakli için Milan kriterlerini karşılayan bir hasta, sırasıyla 5 ve 10 yılda %60-80 ve %50 sağkalım ile ilişkilidir. HCC'nin transplantasyon sonrası nüks oranı %15'ten az olmaktadır. Milan kriterleri, birleşik organ paylaşımı ağı (UNOS) tarafından benimsenmiştir.

Tümör ablasyon; BCLC sınıflandırmasında çok erken (0) ve erken evre (A) olan ve cerrahi rezeksiyon kriterlerini karşılamayan hastalar ablasyon iyi bir seçenek olabilir (4). Ablasyon, radyofrekansablasyon (RFA), kriyoterapi, mikrodalga veya lazer tedavisi veya etanol, kaynar tuzlu su ve asetik asit dahil kimyasal maddelerin enjeksiyonu kullanılarak lokal tümör sıcaklığının değiştirilmesi işlemidir. Tümör boyutu 2 cm'den büyük olan hastalarda radyofrekans ablasyonun, perkütan etanol ve asetik asit enjeksiyonuna kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir (95). Cerrahi rezeksiyona kıyasla ablasyon ile daha az komplikasyon bildirilmiştir (14).

Transarteriyel Tedaviler; BCLC ara evresi (B) olan hastalar için transarteriyel tedaviler düşünülmektedir. Ara evre (B) hastalarda karaciğer fonksiyonunu korunmuştur, ECOG-PS 0 ve makrovasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılma olmaksızın multinodüler lezyonlar mevcuttur. Transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) orijinal olarak ilerlemiş rezeke edilemeyen hastalığın yönetimi için geliştirilmiştir, ancak potansiyel olarak rezeke edilebilir hastalığın neoadjuvan tedavisindeki rolü de araştırılmıştır. TACE, sitotoksik ajanların intraarteriyel infüzyonu ve ardından besleyici arterin tümöre embolizasyonu işlemidir. TACE, dekompanse sirozlu hastalarda kontrendikedir. Kan kaynağının çoğunu portal venöz sistemden alan normal karaciğer dokusunun aksine, HCC'ler kan kaynaklarının çoğunu hepatik arter sisteminden alır. Bu nedenle, arteriyel sistemin embolizasyonu, kemoterapi ajanlarının konsantre olarak verilmesine izin verirken, iskemi ve doku nekrozu ile sonuçlanmaktadır (93). Embolizasyon ayrıca kemoterapötik ajanın yıkanıp atılmasını önleyerek daha uzun bir etki süresi sağlar. Yapılan bir metaanalizde, objektif yanıt oranı %52,5 ve 1, 3 ve 5 yılda genel sağkalım sırasıyla %70,3, %40,4 ve %32,4 olarak saptanmıştır (96). Zhang ve arkadaşları tarafından hastanelerinde HCC nedeniyle 120'si preoperatif TACE ile tedavi edilen ve karaciğer rezeksiyonu uygulanan 1457 hasta retrospektif olarak gözden geçirilmiş (97). TACE'siz rezeke edilenlerle karşılaştırıldığında, preoperatif TACE uygulanan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, ameliyat öncesi ikiden fazla TACE tedavisi alan hastaların, sadece bir seans uygulanan hastalara kıyasla daha uzun nüksüz sağkalımı olduğu gösterilmiş (97). İleri evre (C) BCLC'li hastalarda herhangi bir faydası gösterilmemiştir (14).

Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), HCC'li hastalarda TACE'ye alternatif olarak giderek daha fazla uygulanmaktadır. TARE işleminde ⁹⁰Yttrium (Y-90) yüklü mikro küreler kullanılır ve bu radyoaktif mikro küreleri besleme damarının arteriyel kanülasyonu yoluyla iletir (98). TACE'ye göre üstünlüğünü gösteren çok fazla kanıt bulunmamakla birlikte, TARE daha düşük yan etki profili (yani daha az embolizasyon sonrası sendromu) dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunmaktadır (99). TARE'nin bir diğer avantajı da portal ven trombozu olan hastalarda uygulanmasıdır. Malign lobar portal ven trombozu olan hastalar tipik olarak TACE için aday olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle TARE, bu tür hastaların neoadjuvan yönetiminde alternatif ve tercih edilen bir yaklaşım sunmaktadır (98). TARE ile TACE'yi karşılaştıran randomize olmayan bir çalışmada, TARE'nin TACE'den daha iyi bir yanıtla sonuçlandığı gösterilmiştir (%61'e karşı %37 kısmi yanıt) ve daha fazla hastanın UNOS T3'ten T2'ye indirilmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Kılavuzların çoğu, evreleme skorunu düşürmek için tedavi modaliteleri arasında üstünlük olmadığını gösterirken (100), uzman bir konsensüs grubu portal ven trombozu olan hastalarda köprüleme/evre düşürme tedavisi olarak TACE yerine TARE'yi önermektedir (101). Bu nedenle, ileriye dönük klinik deneyler dahil olmak üzere daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulsa da, Y-90'lı neoadjuvan TARE, rezeksiyon için evre düşürmeye ihtiyaç duyan ilerlemiş HCC'li hastalar için uygun olabileceği düşünülmelidir (93).

Sistemik Kemoterapi; bir multikinaz inhibitörü olan Sorafenib, karaciğer fonksiyonu korunmuş, ECOG-PS skoru 1-2 ve makrovasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım ile BCLC ileri evre (C) hasta için birinci basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır (9). Sorafenib hepatoselüler karsinom değerlendirmesi randomize protokol (SHARP) çalışması, medyan sağ kalımın 7,9 ay olduğu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında sorafenib alan hastalarda medyan sağkalımın 10,7 ay olduğunu göstermiştir (102). Ayrıca Asya-Pasifik bölgesinde yapılan başka bir çalışmada ileri evre HCC'li hastalarda sorafenib'in etkili olduğu gösterilmiştir (103). Sorafenib'i tolere edemeyen veya tümör progresyonu olan hastalara ikinci basamak tedavide FDA tarafından onaylanan ve sorafenib'e etkinlik bakımından karşı üstün olmayan ancak aşağı da olmayan lenvatinib başlanabilmektedir (104). Başka bir multikinaz inhibitörü olan Regorafenib, FDA tarafından ileri evre HCC tedavisinde ikinci basamak tedavi

olarak onaylanmıştır (105). Diğer ikinci basamak ilaçlar arasında, programlanmış bir hücre ölümü 1 (PD-1) immüncheckpoint inhibitörü olan cabozantinib, ramucirumab ve nivolumab bulunmaktadır (106).

2.2.9. HCC Ayırıcı Tanı

HCC ayırıcı tanısı aşağıdakileri içerir:

- Hemanjiom
- Kolanjiokarsinom
- Fibronodüler displazi
- Sirozdaki displastik/rejenarasyon nodülleri
- Hepatik adenom
- Primerhepatik adenom
- Siroz
- Metastatik kanser

HCC doppler ultrasonda tipik olarak, hemanjiyom ve karaciğere metastatik hastalık ile karşılaştırıldığında, artmış vaskülarite ve daha yüksek akış hızı ile ince dallanma paternleri göstermektedir. HCC, portal venöz arınma ile arteriyel fazda hipervasküler görünürken, rejeneratif nodüller parankimin geri kalanının aksine izoeoik veya hipoekoik görünmektedir. Kolanjiokarsinom, hem arteriyel hem de gecikmiş kontrastlanma ile çok fazlı BT'de görülebilmektedir (14).

2.2.10. HCC Doğal Seyri ve Prognoz

HCC'nin beş yıllık sağkalımı ortalama %18'dir (14). HCC'li hastaların prognozu, tümörün boyutuna, histopatolojik olarak tümörün farklılaşmasına veya derecesine, altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyetine, metastazların varlığına veya yokluğuna ve tümörün komşu yapılara yayılmasına bağlıdır. Yüksek düzeyde AFP içeren HCC'lerin, kötü diferansiye HCC ile ilişkili ve kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Hem AFP hem de DCP'nin yüksek seviyeleri, HBV ve HCV'li hastalarda tümör nüksü ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (107). HBV ile ilişkili HCC ve pozitif serum HBeAg olan hastalar, kötü prognoz ve daha yüksek HCC nüksü ile ilişkilidir (108). Yüksek serum HBV DNA seviyeleri, HCC ve

nüks için daha yüksek bir risk ile ilişkilidir (109). Diabetes mellitus'un da HCC gelişimi için bir risk faktörü ve aynı zamanda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110).

2.2.11. Komplikasyon

HCC'nin hepatik komplikasyonları arasında hepatik ensefalopati, portal ven trombozu, masif asit, varis kanaması, tıkanma sarılığı ve piyojenik karaciğer absesi bulunmaktadır.

İntraperitoneal kanama, HCC'nin hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Hastalar progresif karın ağrısı, hipotansiyon ve anemi ile başvurumaktadırlar. Kanamanın kontrolü için embolizasyon ve cerrahi ile acil anjiyografi gibi yöntemler kullanılabilmektedir.

HCC'nin en sık ekstrahepatik metastazı sırasıyla akciğer, intraabdominal lenf nodu, kemik ve adrenaller olduğu gösterilmiştir (111). Beyine metastaz, HCC'nin nadir görülen bir ekstrahepatik komplikasyonudur (14).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Onayı

Bu araştırma retrospektif bir çalışma olup Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 14.12.2020 tarihinde 48814514-501.07.01-E.14680 numaralı kararı ile onay almıştır.

3.2. Hasta Seçimi ve Çalışma Metodu

Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran veya gastroenteroloji servisinde karaciğer sirozu nedeni ile takip edilen 752 erkek, 444 kadın olmak üzere toplam 1196 hasta tarandı. Çalışmaya 18 yaş ve üstü tüm siroz tanılı hastalar alındı. HCC dışında malignitesi bulunanlar, tanı anında 18 yaşından küçük olanlar, karaciğer nakli listesinde olmayan Child-Pugh sınıf C sirozu olanlar, ilk başvuruda HCC tanısı alanlar, insidental olarak HCC saptananlar ve eksik tıbbi kayıtları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar başlangıçta siroz için onaylanmış Uluslararası Hastalık Sınıflandırması dokuzuncu revizyon kodları (ICD-9) (456.0, 456.1, 456.20, 456.21, 567.2, 567.23, 571.2, 571.5, and 572.2) kullanılarak tanımlandı. Siroz tanısı hastanın görüntüleme yöntemlerinde tipik siroz bulgularının olması (nodüler görünüm, heterojen ekojenite, vaskülaritede azalma, kaudat lob hipertrofisi gibi), sirozla uyumlu laboratuvar bulguları (serum bilirubin ve INR yükseklikleri, serum albumin ve trombosit düşüklükleri gibi) ve sirozla ilgili klinik bulgulara (asit, splenomegali, özefagus varisleri, spider anjiom, palmar eritem, jinekomasti, hepatik ensefalopati gibi) dayanılarak konuldu. Tanısı kesin olmayan hastalara perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, doğum yeri gibi demografik verileri, karaciğer sirozu tanı tarihi, HCC tanı tarihi, lezyon sayısı, en büyük lezyon boyutu, gastroenteroloji vizit sayıları, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, tip 2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi ek komorbid durumları ile birlikte altta yatan sirotik karaciğer hastalığı zemini oluşturan etiyolojiyi, asit varlığı, peritonit öyküsü ve sayısı, ensefalopati varlığı, hepatorenal sendrom varlığı ve özofagus varislerinin varlığı, varis tipi, varis sayısı, varis kanama sayısı gibi sirotik karaciğer hastalıklarıyla ilgili veriler hasta dosyalarından taranarak kayıt altına alındı.

Kayıt altına alınan laboratuvar verileri; tam kan sayımı (CBC), HbA1c, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, ferritin, serüloplazmin, amonyak, PT, INR, AFP, otoantikörler (ANA, AMA, ASMA, LKM, AMA M2, LKM1, SLA LP, LC1), HbsAg, Anti HbsAg, Anti HCV, Anti HIV, HBV DNA, Anti Hbc IgG Total ve Anti Hbe Ag' yi içeriyordu.

MELD-Na skoru serum kreatinin, serum bilirubin, serum albumin ve serum sodyum düzeyleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD Skoru} - \text{Na} - 0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}) + 140$$

APRI skoru serum AST, serum trombosit sayısı kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{APRI skor} = \frac{\text{AST} / \text{Normalin üst limiti } 40 \text{ IU/L}}{\text{trombosit sayısı } (\text{trombosit} \times 10^9 / \text{L}) \times 100}$$

FIB-4 skoru yaş, serum AST, serum ALT, serum trombosit düzeyleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{FIB-4 skor} = \frac{(\text{Yaş} \times \text{AST})}{(\text{trombosit sayısı} \times \sqrt{\text{ALT}})}$$

CHILD-PUGH skorlamasına göre:

- Skoru 5-6 arasında olanlar: Child-Pugh sınıf A
- Skoru 7-9 aralığında olanlar: Child-Pugh sınıf B
- Skoru 10-15 aralığında olanlar: Child-Pugh sınıf C olarak sınıflandırıldı.

3.3. HCC Takibi, Tespiti ve Evrelemesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar izlem aralığına göre takipli ve takipsiz olarak 2 gruba ayrıldı. HCC tanısı konulan hastalarda tanı almadan önceki 4-8 ay içinde abdomen USG, MR, BT'den herhangi biri ile taranması durumunda takipli grup, 8-24 ay içinde yukarıdaki görüntüleme yöntemlerinden herhangi biri kullanılarak tarama yapılanlar veya hiç tarama yapılmayan hastalar ise takipsiz grup olarak kayıt edildi. Aşağıdaki değişkenler analiz edildi: yaş, cinsiyet, karaciğer hastalığının etiyolojisi, siroz komplikasyonları, AFP (ng/mL) gibi çeşitli laboratuvar bulguları ile MELD skorları.

Görüntüleme yöntemleri ile şüpheli vakalarda tümör biyopsisi yapıldı. Tümör maksimum çapı, sayısı ve vasküler invazyon veya uzak metastaz varlığı gibi tümör özellikleri belirlendi. Milan kriterleri tarafından tanımlandığı gibi, bir nodül <5 cm veya 2-3 nodül, her biri <3 cm çapında, vasküler invazyon veya ekstrahepatik metastaz olmaması erken bir aşamada saptanan HCC olarak tanımlandı. HCC evrelemesi, BCLC sistemi kullanılarak yapıldı ve erken HCC, BCLC 0-A olarak tanımlandı. HCC tedavisi, karaciğer nakli, cerrahi rezeksiyon, lokal ablatif tedavi, transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) veya transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), sistemik kemoterapi veya en iyi destekleyici bakım olarak kategorize edildi. HCC tedavisi, karaciğer nakli, cerrahi rezeksiyon veya lokal ablatif tedavi içeriyorsa küratif olarak kabul edildi.

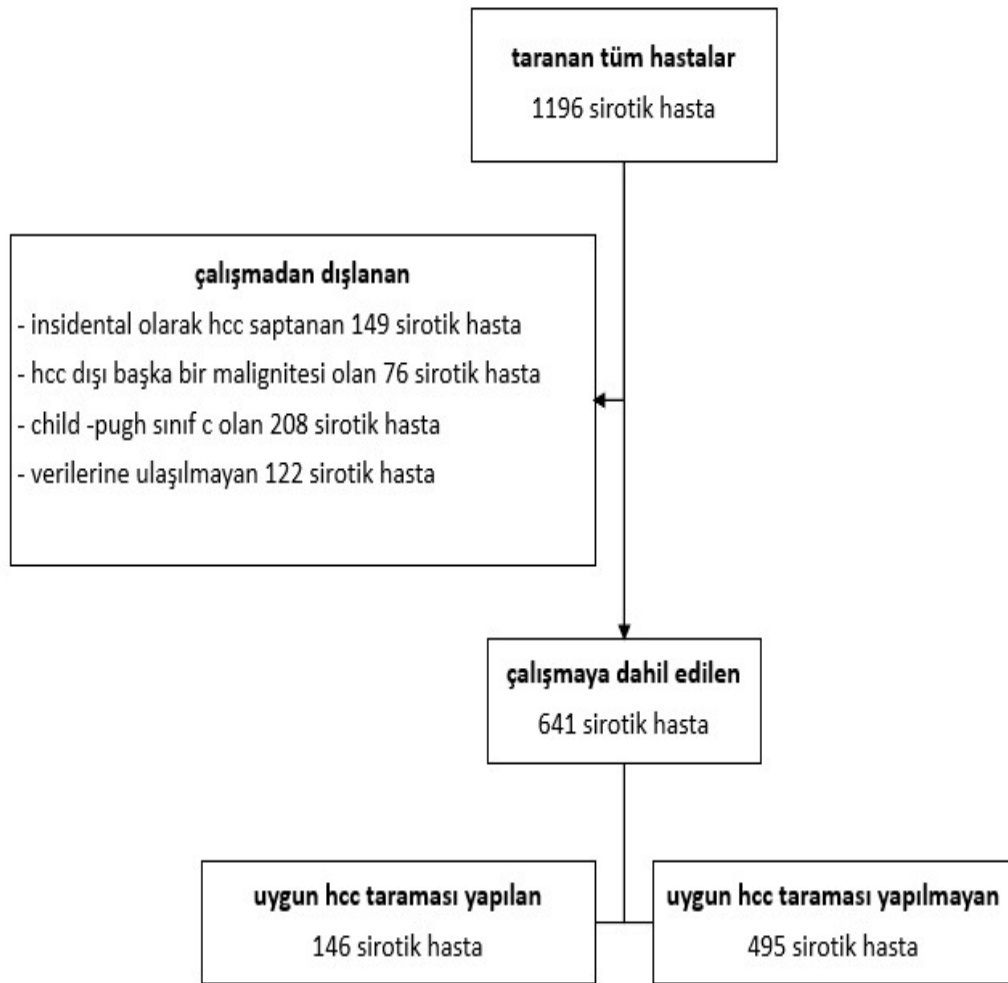
3.4. İstatistiksel Analiz

Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%); ölçümsel veriler ortalama, standart sapma, medyan ve çeyreklik değerleriyle sunulmuştur. Ölçümsel verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher testi kullanıldı. HCC'li hastalarda sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Tedavi türü, takip durumu ve HCC evresi ile sağkalım süreleri arasındaki fark Log Rank testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmada 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesine başvuran 1196 karaciğer sirozu hastası retrospektif olarak tarandı. İnsidental olarak HCC saptanan 149, HCC dışı başka bir malignitesi olan 76, Child-Pugh sınıf C olan 208 ve verilerine ulaşılamayan 122 sirotik hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya Child-Pugh sınıf A veya B sirozu olan ve ilk değerlendirme sırasında bilinen HCC'si olmayan toplam 641 siroz hastası alındı.



Şekil 6: Hasta seçimi akış şeması

Çalışmaya alınan hastaların 363'ü (%56,6) erkek, 278'i kadın (%43,4) olup, karaciğer sirozu tanısı konulduğundaki yaş ortalaması $61,12 \pm 13,3$ idi. Karaciğer sirozu tanısı konulduğundaki hasta yaşları gruplandırıldığında 40 yaş ve altı 43 (%6,7), 41-55 yaş arası 156 (%24,3) hasta, 56-70 yaş arası 285 (%44,5) ve 71 yaş ve üzeri 157

(%24,5) hasta tespit edildi. Siroz etyolojisinde sık görülen nedenler sırasıyla 144'ünde (%22,5) kronik hepatit B, 110'unda (%17,2) kronik hepatit C, 92'sinde (%14,4) kriptojenik, 58'inde (%9,1) non-alkolik steatohepatit ve 38'unda (%5,9) alkol kullanımı idi. Hastaların 340'ı (%53) Child Pugh A iken, 301'i (%47) Child Pugh B idi. Siroz komplikasyonları açısından bakıldığında hastaların takiplerinde 97'sinde (%15,1) özofagus varis kanaması saptandı. Hastaların 262'sinde (%40,9) asit saptandı. Hastaların takiplerinde 35'inde (%5,5) peritonit gelişti. Hastaların 103'ünde (%16,1) hepatik ensefalopati, 7'sinde (%1,1) hepatorenal sendrom saptandı. Kronik hastalıklar açısından bakıldığında hastaların 286'sında (%44,6) hipertansiyon, 267'sinde (%41,7) diyabetes mellitus, 102'sinde (%15,9) hiperlipidemi, 92'sinde (%14,4) kronik böbrek yetmezliği ve 89'unda (%13,9) konjestif kalp yetmezliği mevcuttu. 172 hastada otoantikör tetkikleri bakıldı. Bu hastaların 56'sında (%32,5) otoantikör pozitifliği saptanırken, 116'sında (%67,5) otoantikör negatif saptandı. AFP düzeyi bakılan hasta sayısı 543 idi, AFP düzeyleri 10 ng/ml ve altı olan 477 (%87,8), 10-400 ng/ml arasında olan 62 (%11,4) ve 400 ng/ml üstünde olan 4 (%0,7) hasta mevcuttu. Hastaların (tanı anında) median APRI skoru 1,2; median Fib-4 skor 4,64 ve median MELD-sodyum skoru 11 idi. Çalışma hastalarının tanı anında demografik ve klinik bulguları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Sirotik hastaların demografik özellikleri

Değişken	Tüm hastalar (n,%)
Yaş, ortalama $\pm$ SD	61,12 $\pm$ 13,3
Cinsiyet	
Erkek	363 (56,6)
Kadın	278 (43,4)
Komorbid hastalıklar;	
HT	286 (44,6)
DM	267 (41,7)
KBY	92 (14,4)
KY	89 (13,9)
HL	102 (15,9)
Etyoloji	
Hepatit B	144 (22,5)
Hepatit C	110 (17,2)
Alkol	38 (5,9)
NASH	58 (9,1)
Biliyer	36 (5,6)
Kriptojenik	92 (14,4)
Kardiyak nedenler	22 (3,4)
Vasküler nedenler	14 (2,2)
Metabolik nedenler	10 (1,6)
Diğer	16 (2,6)
Siroz Komplikasyonları	
Varis kanaması	97
Asit	262
Peritonit	38
Hepatik ensefalopati	103
Hepatorenal sendrom	7
Otoantikör	172
Negatif	116 (67,5)
Pozitif	56 (32,5)
AFP	
10 ng/ml ve altı	477 (87,8)
11-400 ng/ml arası	62 (11,4)
400 ng/ml ve üzeri	4 (0,7)
Child Pugh Skoru, n (%)	
A	340 (53)
B	301 (47)
Fib-4, median (iqr)	1,2
APRI, median (iqr)	4,64
MELD-Na, median (iqr)	11

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KY: Kalp yetmezliği, HL: Hiperlipidemi, FIB-4: The Fibrosis-4, APRI: AST to platelet ratio index, MELD: Model for end stage liver disease

4.2. Tüm hastaların takip durumlarına göre demografik özellikleri

Çalışmamızdaki 641 hastadan 146'sına (%22,7) USG, BT, MR yöntemlerinden herhangi biri ile kılavuzlara uygun olarak HCC taranması yapılırken (takipli grup), 495 (%77,3) hastanın kılavuzlara uygun taranmadığı (takipsiz grup) tespit edildi. Takipli 146 hastanın 42'sinde (%28,8) takipsiz 495 hastanın ise 47'sinde (%9,5) HCC gelişti ve takipli hastalarda HCC gelişme oranı takipsiz gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (%28,8'e karşı %9,5, $p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen sirotik hastaların takip durumlarına göre demografik özellikleri demografik, klinik ve laboratuvar bulguları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların takip durumlarına göre demografik özellikleri

Değişken	Takipli	Takipsiz	<i>p</i>
Tüm hastalar, n (%)	146 (22,7)	495 (77,3)	
Yaş, ortalama ± SD	61,38 ± (54-71)	60,24 ± (52-69)	0,178
Yaş grup n (%)			0,226
40 yıl ve altı	10 (6,8)	33 (6,7)	
41 ve 55 yıl arası	44 (30,1)	112 (22,6)	
56 ve 70 yıl ve arası	63 (43,2)	222 (44,8)	
71 yıl ve üzeri	29 (19,9)	128 (25,9)	
Cinsiyet, n (%)			0,05
Erkek	93 (63,7)	270 (54,5)	
Kadın	53 (36,3)	225 (45,5)	
Komorbid hastalıklar, n(%)			
HT	63 (43,2)	223 (45,1)	0,546 †
DM	62 (42,5)	205 (41,4)	0,548 †
KBY	23 (15,8)	69 (13,9)	0,745 †
KY	18 (12,3)	71 (14,3)	0,204 †
HL	23 (15,8)	79 (16)	0,349 †
Etyoloji, n (%)			
Hepatit B	42 (29)	102 (20,6)	
Hepatit C	28 (19,3)	82 (16,6)	
Alkol	10 (6,9)	28 (5,7)	
NASH	9 (6,2)	49 (9,9)	
Biliyer	8 (5,5)	28 (5,7)	
Kriptojenik	15 (10,3)	77 (15,6)	
Kardiyak nedenler	6 (4,1)	16 (3,2)	
Vasküler nedenler	4 (2,8)	10 (2)	
Metabolik nedenler	4 (2,8)	6 (1,2)	
Diğer	1 (0,7)	15 (3)	
Bilinmeyen	19 (12,4)	82 (16,6)	
Siroz komplikasyonları, n (%)			
Varis kanaması	23 (15,8)	74 (14,9)	0,467 †
Asit	54 (37)	208 (42)	0,277 †
Peritonit	13 (8,9)	25 (5,1)	0,083 †
Hepatik ensefalopati	30 (20,5)	73 (14,7)	0,149 †
Hepatorenal sendrom	0 (0)	7 (1,4)	
Otoantikör, n (%)			0,734
Negatif	25 (17,1)	91 (18,4)	
Pozitif	15 (10,3)	41 (8,3)	
Bilinmiyor	106 (72,6)	363 (73,3)	
AFP, n (%)			0,492
10 ng/ml ve altı	116 (87,2)	361 (88)	
11-400 ng/ml arası	15 (11,3)	47 (11,5)	
400 ng/ml ve üzeri	2(1,5)	2 (0,5)	
Child Pugh Skoru, n (%)			0,934
A	77 (52,7)	263 (53,1)	
B	69 (47,3)	232 (46,9)	
Fib-4, median (iqr)	4,44 (3,16-6,82)	4,74 (2,84-7,39)	0,389
APRI, median (iqr)	1,21 (0,62-2,09)	1,2 (0,7-2,2)	0,437
MELD-Na, median (iqr)	11 (9-15)	11 (9-15)	0,190
HCC durumu, n (%)			<0,001
HCC gelişen	42 (28,8)	47 (9,5)	
HCC gelişmeyen	104 (71,2)	448 (90,5)	

*HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KY: Kalp yetmezliği, HL: Hiperlipidemi, FIB-4: The Fibrosis-4, APRI: AST to platelet ratio index, MELD: Model for end stage liver disease † ilgili komorbid hastalıkları olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslama yapılmıştır ‡ ilgili komplikasyon olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslama yapılmıştır **p* değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

4.3. HCC Saptanması ve Sonuçları

Çalışmamızdaki 641 hastanın takiplerinde 89’unda HCC gelişti. Takip açısından bakıldığında HCC tanısı konulan hastaların 42’si (%47,2) takipli gruptayken, 47’si (%52,8) takipsiz gruptaydı. Hastaların 27’si (%30,3) kadın iken, 62’si (%69,7) erkek idi. Hastaların HCC tanı anı ortalama yaşı $67,27 \pm 10,09$ idi. Çalışmaya dahil edilen karaciğer sirozu zemininden HCC gelişen hastaların takip durumlarına göre demografik özellikleri demografik, klinik ve laboratuvar bulguları tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Karaciğer sirozu zemininde hepatosellüler karsinom gelişen hastaların takip durumuna göre demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişken,	Tüm HCC’li hastalar	Takipli hastalar	Takipsiz hastalar	<i>p</i>
Hasta sayısı n, (%)	89 (%100)	42 (%47,2)	47(%52,8)	
Yaş, ortalama $\pm$ SD	67,27 $\pm$ 10,09	68,48 $\pm$ 9,22	66,19 $\pm$ 10,8	0,418
Cinsiyet, n (%)				0,084
Erkek	62 (69,7)	33 (78,6)	29 (61,7)	
Kadın	27 (30,3)	9 (21,4)	18 (38,3)	
Etyoloji, n (%)				
Hepatit B	41 (46,1)	18 (42,9)	23 (48,9)	
Hepatit C	25 (28,1)	13 (31)	12 (25,5)	
Alkol	5 (5,6)	3 (7,1)	2 (4,3)	
NASH	6 (6,7)	1 (2,4)	5 (10,6)	
Biliyer	1 (1,1)	0	1 (2,1)	
Metabolik	1 (1,1)	0	1 (2,1)	
Kriptojenik	10 (11,2)	7 (16,6)	3 (6,4)	
Etyoloji grup, n (%)				0,944
Viral	66 (74,2)	31, (73,8)	35, (74,5)	
Nonviral	23 (25,8)	11, (26,2)	12, (25,5)	
HCC tanı anı MELD-Na, n(%)				0,222
10 (%) ve altı	29 (34,9)	18 (43,9)	11 (26,2)	
11 ve 18 (%) arası	48 (57,8)	20 (48,8)	28 (66,7)	
19 (%) ve üzeri	6 (7,2)	3 (7,3)	3 (7,1)	
MELD-Na skoru, Median(iqr)	12(10-15)	11,5 (9-13)	12 (10-16)	0,058

* MELD-Na: Model for end stage liver disease-Sodyum

**p* değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

HCC tanısı alan toplam 89 hastanın 87’sinde (%97,7) AFP düzeyi bakıldı, AFP düzeyleri 10 ng/ml ve altı olan 31 (%35,6), 11-400 ng/ml arasında olan 37 (%42,5) ve 400 ng/ml üstünde olan 19 (%21,8) hasta mevcuttu. Tümör tipi uninodüler olan 45 (%51,6) ve multinodüler olan 44 (%49,4) hasta vardı. HCC boyut medianı 3,5 cm (0,7-

17) idi. HCC tanısı konulan hastaların 41'ine (%46,1) HCC tanısı bilgisayarlı tomografi ile konulurken, 39'una (%43,8) manyetik rezonans ve 9'una (%10,1) ultrasonografi ile tanı konuldu. HCC tanısı koyulduktan hastaların 12'sine (%13,5) transplantasyon, 13'ine (%14,6) rezeksiyon, 7'sine (%7,9) RF ve 12'sine (13,5) TAKE yapıldı kalan hastaların 14'üne (%15,7) sistemik kemoterapi ve 24'üne (%27) palyatif tedavi verildi ve 7 (%7,9) hastanın tedavi verilerine ulaşılamadı. Takipli ve takipsiz hastalar arasında AFP düzeyi ve grupları, en büyük nodül çapı ve tanı yöntemi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (tablo 10).

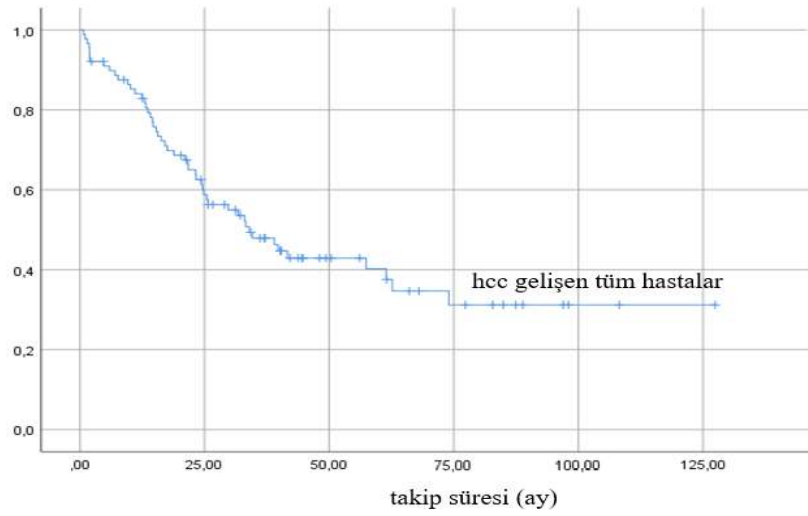
Tümör tipi açısından sınıflandırıldığında uninodüler HCC lezyonu olan 45 (%51,6) ve multinodüler HCC lezyonu olan 44 (%49,4) hasta vardı ve takipli hastalarda uninodüler lezyon oranı (%18,5) takipsiz hastalara (%3,6) kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek idi ($p < 0,001$) (Tablo 10). BCLC evrelemesine göre sınıflandırıldığında hastaların 11'i (%12,4) çok erken evre, 43'ü (%48,3) erken evre, 14'ü (%15,7) evre B, 16'sı (%18) evre C ve 5'i (%5,6) evre D idi. BCLC evresi açısından bakıldığında BCLC evre 0/A oranı takipli hastalarda (%83,3) takipsiz hastalara (%40,4) nazaran istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0,001$) (Tablo 10). Yine küratif ve nonküratif tedaviler açısından kıyaslandığında takipli hastalarda takipsiz hastalara kıyasla küratif tedavi alma oranı istatistiksel olarak daha yüksek idi (sırasıyla %78,4 ve %33,3 $p < 0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Karaciğer sirozu zemininde HCC gelişen hastaların AFP düzeyleri, tümör tipleri, en büyük nodül çapı, BCLC evreleri, tanı yöntemi ve tedavi yöntemlerinin takip durumuna göre karşılaştırılması

Değişken	Tüm hastalar	Takipli	Takipsiz	<i>p</i>
AFP, median(iqr)	14,39(5,14-243,7)	12,12 (5,46-141,6)	38,87(5,14-258)	0,322
AFP grup, n, (%)				0,739
10 ng ng/mL ve altı	31 (35,6)	16 (39)	15 (32,6)	
11-400 ng/mL arası	37 (42,5)	17 (41,5)	20 (43,5)	
400 ng/mL ve üzeri	19 (21,9)	8 (19,5)	1, (23,9)	
En büyük nodül çapı, (%)				0,068
<2 cm	10 (11,2)	6 (14,3)	4 (8,5)	
2-3 cm	30 (33,7)	16 (38,1)	14 (29,8)	
>3 cm	49 (55,1)	20 (47,6)	29 (61,7)	
Hcc sayı				<0,001
Uninodüler	45 (51,6)	27(18,5)	18 (3,6)	
Multinodüler	44 (49,4)	15 (10,3)	29 (5,9)	
BCLC Evre, n, (%)				
0	11 (12,4)	8 (19)	3 (6,4)	
A	43 (48,3)	27 (64,3)	16 (34)	
B	14 (15,7)	5 (11,9)	9 (19,1)	
C	16 (18)	1 (2,4)	15 (31,9)	
D	5 (5,6)	1 (2,4)	4 (8,5)	
BCLC Evre, n, (%)				<0,001
0/A	54 (60,7)	35 (83,3)	19 (40,4)	
B/C/D	35 (39,3)	7 (16,7)	28 (59,6)	
Tanı yöntemi, n, (%)				0,279
USG	9 (10,1)	2 (4,8)	7 (14,9)	
BT	41 (46,1)	20 (47,6)	21 (44,7)	
MR	39 (43,8)	20 (47,6)	19 (40,4)	
Tedavi yöntemi, n, (%)				
Transplantasyon	12 (13,5)	6 (14,3)	6 (12,8)	
Rezeksiyon	13 (14,6)	11 (26,2)	2 (4,3)	
RF	7 (7,9)	5 (11,9)	2 (4,3)	
TAKE	12 (13,5)	7 (16,7)	5 (10,6)	
Sistemik kemoterapi	14 (15,7)	3 (7,1)	11 (23,4)	
Palyatif tedavi	24 (27)	5 (11,9)	19 (40,4)	
Bilinmeyen	7 (7,9)	5 (11,9)	2 (4,3)	
Tedavi yöntemi, n, (%)				<0,001
Küratif	44 (53,7)	29 (78,4)	15 (33,3)	
Nonküratif	38 (46,3)	8 (21,6)	30 (66,7)	
Ölüm durumu n, (%)				<0,001
Ölenler	50 (56,2)	16 (38,1)	34 (72,3)	
Yaşayanlar	39 (43,8)	26 (61,9)	13 (27,7)	

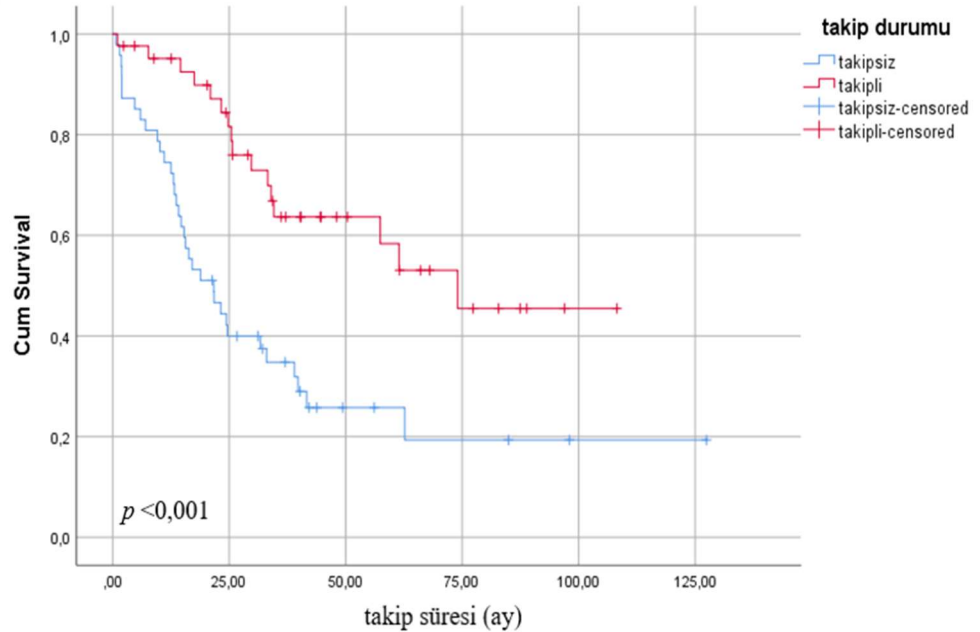
*BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer, USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: manyetik rezonans, AFP: Alfa fetoprotein, RF: Radyofrekansablasyon, TAKE: Transkateter arteriyel kemoembolizasyon

HCC gelişen tüm hastaların Kaplan-Meier ile yapılan sağkalım analizinde medyan sağkalımı 34 ay (%95CI, 20,7-47) iken 1 yıllık sağkalım oranı %84, 3 yıllık sağkalım oranı %47, 5 yıllık sağkalım oranı %40 olarak bulunmuştur (Şekil 7).



Şekil 7: HCC tanısı olan hastaların Kaplan-Meier ile sağkalım analizi

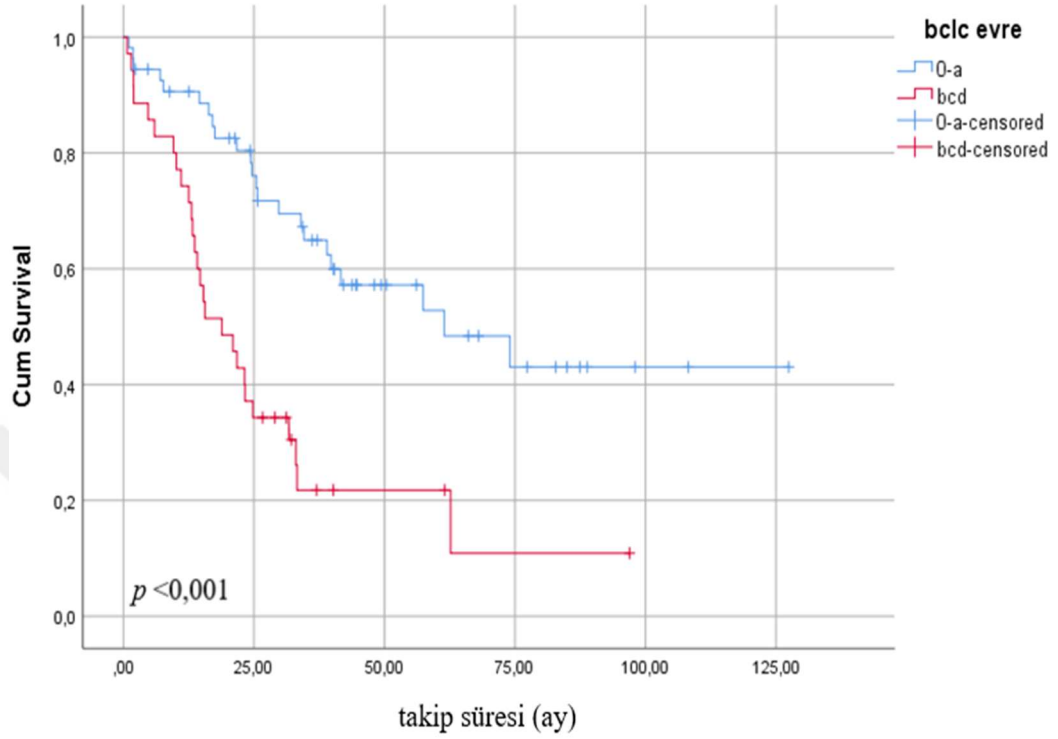
HCC tanılı hastaların takipli ve takipsiz olanların 1, 3, 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %63, %53 ve %74, %31, %19 olarak bulundu. HCC olan hastaların takip durumlarına göre Kaplan-Meier ile sağkalım analizi yapıldığında takipli hastaların median sağkalımı 74 ay iken takipsiz hastaların ise 21,7 (%95CI, 12,7-30,7) aydı ve fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Şekil 8).



Şekil 8: HCC gelişen hastaların takip durumlarına göre sağkalım analizleri

HCC gelişen hastaların BCLC sınıflamasına göre Kaplan-Meier ile sağkalım analizi yapıldığında erken evre (çok erken ve erken evre) hastaların median sağkalımı

61,4 ay (%95CI, 23,4-99,3) iken geç evre (evre B/ C/ D) olan hastaların ise 18,8 ay (%95CI, 10,6-27) idi ve fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Şekil 9).



Şekil 9: HCC gelişen hastaların BCLC evresine göre sağkalım analizleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Türkiye'nin kuzeydoğusundaki tek merkezli bir kohortta tarama programının rolünü belirlemek için karaciğer sirozu zemininden HCC gelişen hastaların kapsamlı klinik, radyolojik, laboratuvar veri tabanını inceledik. AASLD ve EASL gibi kılavuzlar HCC'nin erken saptanması ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi amacıyla sirozlu hastalar için altı ayda bir HCC taraması önermektedir (4,5). Çalışmamızda sirotik hastalarda kılavuzlara uygun olarak HCC taraması yapılan hasta oranı sadece %22,7 olarak bulundu. Singal ve arkadaşlarının 2012 yılında ABD'de yaptığı ve 17,286 (kronik HBV, kronik HCV ya da sirotik karaciğer hastalığı olan) hastanın dahil olduğu 9 çalışmanın meta-analizinde %18,4'lük bir HCC tarama oranı saptandı (112). Benzer olarak Kristina ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı ve 32 çalışmanın havuzlandığı 13,367 sirotik hastanın dahil edildiği meta-analizde risk altındaki hastaların %20'den daha azında HCC taramasının yapıldığı tespit edilmiştir (75). Wolf ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı, 118,799 sirotik hastanın dahil edildiği 29 çalışmanın değerlendirildiği benzer bir meta-analizinde yaklaşık %24'lük düşük bir HCC tarama oranı olduğunu ortaya konulmuştur (85). Ayrıca bulgularımız, kılavuzların belirlediği yüksek riskli çeşitli kohortlarda bulunan popülasyonlardaki HCC sürveyansına ilişkin düşük uyum oranları ile de tutarlıdır (94,113–119). Sirotik hastalardaki oldukça düşük olan bu HCC tarama oranları, pratisyen hekimlerin tarama kılavuzlarına ilişkin zayıf bilgisi, tarama planlamasını yapacak olan hekimlerin sirozu veya NASH'i yeterince tanımaması ve hasta tarafından bildirilen engeller dahil olmak üzere birçok faktöre ile açıklanabilir. Öte yandan bu hastalarda eşlik eden komorbiditeler nedeni ile özellikle kontrastlı görüntülemeler sırasında ortaya çıkabilecek böbrek yetmezliği gibi ilave sorunlar ve tarama maliyetleride tarama oranlarının düşük olmasına neden olabilir. Ayrıca hastaların hekim tavsiyelerine uymamasının uyum oranını etkilemiş olabileceğini de kabul ediyoruz. Risk grubundaki hastaların tarama oranlarını arttırabilmek adına pratisyen hekimlerin NASH, HBV, HCV gibi kronik karaciğer hastalıklarının tanınması açısından bilgilendirilmesini, gastroenterolog ya da enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerine yönlendirilmesini, hemşire-hasta bazlı hatırlatıcı (telefon araması, SMS, email gibi) sistemlerin kullanılmasını ve HCC mortalitesi açısından hasta-hekim bazlı bilgilendirilme programlarının artırılması

faydalı olabilir. Tarama kullanımını artırmaya yönelik müdahaleleri değerlendiren az sayıda çalışma olduğunu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızda kılavuzlara uygun HCC taraması yapılan hastalarda yapılmayanlara göre HCC saptama oranları istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla %28,8'e karşı %9,5, $p<0,001$) (Tablo 8). Çalışmamıza benzer şekilde, Sally ve arkadaşlarının 2366 sirotik hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada, HCC taraması yapılan hastalarda yapılmayanlara göre HCC saptama oranları daha yüksekti (sırasıyla %26,2'ye karşı %4,3, $p<0,0001$) (118). Bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak sadece HCV'ye sekonder sirotik olan hastalar çalışmaya dahil edilirken bizim çalışmamızda ise HBV, HCV, NASH ve alkol kullanımı gibi tüm etyolojilere sekonder sirotik hastalar dahil edildi. Yine çalışmamıza benzer şekilde Wang ve arkadaşlarının 2016 yılında 1329 sirotik hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada HCC taraması yapılan hastalarda HCC saptama oranları daha yüksekti (sırasıyla %21,3'e karşı %0,9, $p<0,001$) (114). Bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak sadece HBV'ye sekonder sirotik olan hastalar çalışmaya dahil edilirken bizim çalışmamızda ise HBV, HCV, NASH ve alkol kullanımı gibi tüm etyolojilere sekonder sirotik hastalar dahil edildi. HCC'li hastalar için sağkalım zayıftır (120). Ayrıca 2001 ve 2022 yılları arasında çeşitli kohortlarda yapılan çalışmalar (69,76,113,118–134) değerlendirildiğinde takipli olan hastalarda erken evre, uninodüler veya küçük boyutlu HCC lezyonu tespitiyle bağlantılı olarak taramayla daha fazla sayıda hastada küratif tedavilerin uygulanması sağlanabilirken buna paralel sağkalım oranlarının da iyileştirilebileceği aşikârdır. Bundan dolayı, çalışmamızın da bulguları ışığında, tarama programlarına, kılavuzların önerdiği kriterleri karşılayan daha fazla sirotik hastanın dahil edilmesi gerektiğinin altını çizmekteyiz.

Sirotik hastalarda HCC sürveyansı, klinik pratikte sağlık hizmetlerine erişim, komorbid durumlar, siroz komplikasyonları gibi başarısızlığa eğilimli çok sayıda parametreyle ilişkilidir. Ancak bu hastalarda tarama yapılmaması geç evrelerde tümör tespitine yol açabilir (135). Çalışmamızda kılavuzlara uygun HCC taraması yapılan hastalarda yapılmayanlara göre uninodüler HCC lezyonu (sırasıyla %18,5 ve %3,6) ve erken evre HCC (BCLC evre 0/A) HCC saptama oranı (sırasıyla %83,3 ve

%40,4) istatistiksel olarak daha yüksek idi ($p<0,001$) (tablo 10). Debra ve arkadaşlarının 2018 yılında 10 yıllık kohortta bulunan 13,714 HCC tanılı hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kılavuzlara uygun tarama alan hastalarda erken evre tümör tespiti (OR, 1.98; 95% CI, 1.68–2.33) ile ilişkilendirildi (136). Ancak bizim çalışmamıza sadece sirotik hastalar dahil edilirken çalışmamızdan farklı olarak Debra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13,714 hastanın sadece 3,377'inde sirotik karaciğer hastalığı mevcuttu ve lezyon sayısı açısından değerlendirilme yapılmadığı görüldü. Costentin ve arkadaşları da 2018 yılında 1671 sirotik hasta üzerinde yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde tarama yapılan hastalarda erken evre HCC (%86'ya karşı %71,6, $p=0,02$) ve uninodüler lezyon (%69,4'e karşı %55,3, $p=0,013$) saptama oranını daha yüksek buldu (137). Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak sadece karaciğer biyopsisi ile tanı alan viral sebeplere bağlı 6 yıllık bir kohorttaki sirotik hastalar dahil edildi. Çalışmamızda siroz tanısı konulduktan sonraki 4-8 ay içinde tarama yapılan hastalar takipli gruba dahil edilirken yine çalışmamızdan farklı olarak Costentin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tarama zaman aralığı <7 ay olan hastalar takipli gruba dahil edildi. Marcelo Campos Appel-da-Silva ve arkadaşlarının 2016 yılında çalışmamıza benzer şekilde 10 yıllık takip kohortunda bulunan 453 sirotik hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada, kılavuzlara uygun tarama yapılan hastalarda yapılmayanlara göre daha yüksek oranda erken evre HCC (sırasıyla %53,3 ve %34,6, $p=0,05$) tespit edildi (138). Mancebo ve arkadaşlarının 2017 yılında 770 sirotik hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada takipli olmak erken evre HCC saptanması ile ilişkilendirildi (sırasıyla %53,4'e karşı %27,2, $p=0,042$) (139). Suzanne ve arkadaşlarının 2015 yılında HCC tanılı 1074 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde takipli grubun erken evre HCC'yi (sırasıyla %61 ve %21, $p<0,001$) saptama oranı daha yüksekti, yine takipli grupta uninodüler lezyon saptama oranı (sırasıyla %56 ve %50) yüksek olsa da çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (140). Singal ve arkadaşlarının 2021 yılında 614 sirotik hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada takipli hasta grubunda takip edilmeyen gruba göre oransal olarak daha fazla sayıda erken evre HCC lezyonu saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı (sırasıyla %62,5'e karşı %50, $p=0,69$) (141). Bu çalışmadaki 614

hastanın takipleri boyunca sadece 26 tanesinde HCC lezyonu geliştiği için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmaması HCC gelişen hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. BCLC çok erken ve erken evrelerdeki hastalara, orta ve ileri evredeki hastalardan daha etkili sağ kalımı arttıran tedaviler sunulabilir (142). Bundan dolayı kılavuzların önerdiği risk gruplarında bulunan hastaları tarama programlarına dahil edip daha fazla sayıda erken evre HCC saptamak küratif tedavilere ulaşan hasta sayısını da arttıracak yadsınamaz bir gerçektir.

Tüm kanserlerde olduğu gibi HCC hastalarında da amaç küratif tedavi seçeneklerini değerlendirmek olmalıdır. Küratif tedaviler HCC hastalığının evresine ve karaciğer rezervine bağlıdır. Erken evre HCC hastalarında karaciğer rezervi korunmuşsa genellikle cerrahi rezeksiyon ve/veya lokal ablaatif tedaviler uygulanırken, sirotik zemini olan hastalar transplatasyon açısından değerlendirilmelidir (4,94,143). Karaciğer transplantasyonun en sık endikasyonlarından birisi de HCC'dir. Özellikle sirotik zeminde ortaya çıkan HCC tedavisinde karaciğer transplantasyonu, hem tümör için küratif bir tedavi hem de fonksiyonları bozulmuş olan karaciğerin tedavisine olanak sağlar (144). Çalışmamızda tarama grubundaki hastalarda, tarama olmayan gruba göre küratif tedavi alma oranları anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla %78,4'e karşı %33,3, $p<0,001$) (tablo 10). Costentin ve arkadaşları da 2018 yılında 1402 sirotik hasta üzerinde yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde takipli olmak küratif tedavi alma ile ilişkilendirildi (sırasıyla %76'ya karşı %59,5, $p<0,012$) (137). Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışma çok merkezli ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği bir çalışmadır. Kim ve arkadaşlarının 2018 yılında 1671 sirotik hasta üzerinde yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde takipli olmak küratif tedavi alma ile ilişkilendirildi (sırasıyla %52,4'e karşı %23,3, $p<0,001$) (128). Bu çalışmaya sadece kronik HBV'li sirotik hastalar dahil edilirken dizayn edilme açısından da bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalar takipli, yetersiz takipli ve takipsiz olarak 3 gruba ayrılmıştı. Singal ve arkadaşlarının 2017 yılında sirotik zeminde HCC gelişen 374 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada surveyans yapılarak tanı konulan hastaların çalışmamıza benzer şekilde küratif tedavi görme oranı anlamlı olarak daha yüksekti (%30,6'ya karşı %13,0, $p=0,02$) (145). Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada insidental/ semptomatik tedavi alan hastalar ile child pugh sınıf

C hastalar çalışmaya dahil edilmişti. Child pugh sınıf C hastaların çalışmaya dahil edilmesi küratif tedavi oranlarının çalışmamıza (%78,4) göre düşük olmasını açıklayabilir. Takipsiz gruptaki erken HCC’li birçok hasta küratif tedavileri almaktan uzak kaldığı açıkça görülmektedir. Veri toplamamızın geriye dönük doğası göz önüne alındığında, tedavinin yetersiz kullanılması nedeniyle belirleyemedik. Tedaviye ulaşımın kısıtlılıklarını belirlemek amacıyla fazla sayıda hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu  alışmalar ışığında küratif tedaviye ulaşımı kolaylaştıracak müdahaleler, hepatoselüler karsinom tarama sürecinin etkinliğini iyileştirebilir.

Çalışmamızda Kaplan-Meier ile sağkalım analizi yapıldığında kılavuzlara uygun HCC taraması yapılan hastaların medyan sağkalımı yapılmayanlara kıyasla daha yüksekti (medyan sağkalım süresi: sırasıyla 74'e karşı 21,7 ay, $p<0,001$) ( ekil 8). Çalışmamıza benzer şekilde Huang ve arkadaşlarının 2018 yılında sirotik zeminde HCC gelişen 270 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada, HCC taraması uygulanan hastalarda, HCC taraması olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha uzun bir medyan sağkalımı olduğunu göstermiştir (52,0'a karşı 27,4 ay, $p=0,0006$) (142). Çalışmamızdan farklı olarak child sınıf C olan hastalar ve 6 ayda bir sadece USG ile tarama yapılan hastalar çalışmaya dahil edilirken bizim çalışmamızda ise USG, MR ya da BT’den herhangi birisi ile tarama yapılmış olması yeterli idi, bu da bizim çalışmamızdaki takipli gruptaki erken evre HCC oranının daha yüksek olmasını açıklayabilir. Thein ve arkadaşlarının 2015 yılında 1483 HCC tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde takipli olmak artmış medyan sağkalım ile ili kilendirildi ($p<0,001$) (146). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece viral hepatit etyolojisi olan sirotik karaciğer hastalığı olan ya da olmayan hastalar dahil edildi. Hong ve arkadaşlarının 2018 yılında 272 HCC’li hasta üzerinde yine çalışmamıza benzer şekilde takipli olmak artmış medyan sağkalım ile ili kilendirildi (120). Bu  alışma dizayn açısından bizim çalışmamızdan farklı olarak prospektif olacak şekilde tasarlanmı tı. Lang ve arkadaşlarının 2020 yılında sirotik zeminde HCC gelişen 401 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada oransal olarak takipli grubun medyan sa  kalımı yüksek olsa da çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla 14,5’e karşı 12 ay) ($p=0,375$) (147). Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak takipli

grupta şiddetli karaciğer hastalığı olan hasta sayısının fazla olması bu kohorttaki medyan sağkalım oranlarının düşük ve taramanın, sağ kalım üzerindeki yararının bulunmamasına neden olmuş olabilir. Yine Mancebo ve arkadaşlarının 2017 yılında 770 sirotik hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada oransal olarak takipli hastaların medyan sağkalımı takipsiz gruba göre yüksek olsa da istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktu (sırasıyla 24,7'ye karşı 14,2 ay) ($p=0,16$) (139). Bu durum bu çalışmadaki takipli olmayan olarak niteledirilen hastalar arasında HCC gelişen az sayıda hasta olmasına bağlanabilir. Ayrıca Signal ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı 59 çalışmanın ve 145,396 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde HCC sürveyansı, genel sağkalım da artış ile ilişkilendirildi (76). Taramanın amacı erken evre HCC'yi saptamak ve sağkalımı arttırıcı küratif tedavilere ulaşımı arttırmaktır. Çalışmamızda takipli hasta grubundaki medyan sağkalım takipsiz hasta grubuna göre yüksek olsa da güncel kohortlarda HCC sürveyansının faydalarını doğrulamak için daha uzun takip süreleri olan kontrast madde ilişkili, psikolojik zararlar gibi zararları da değerlendiren daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca artan sağkalımı gösteren özgüllükteki zorluk, randomize-kontrollü çalışmaların performansı ile ilgili çeşitli etik sorunları içerdiği de unutulmamalıdır.

Çalışmamız oldukça fazla sirotik hastayı içeren ve takip süresi uzun olan bir çalışma olup bu hastalarda HCC taramasının önemine vurgu yapmaktadır. Ancak çalışmamızın esas olarak retrospektif bir çalışma olmasından kaynaklanan bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, çalışmamızın randomize kontrollü çalışma olmamasıdır. Bununla birlikte, hastaların HCC sürveyansı için bir RKÇ'ye katılıp katılmayacağına dair anket yapıldığı bir çalışmanın ışığında (hastaların %99,5'i randomizasyonu reddetti ve %88'i randomize olmayan sürveyansı seçti), randomize kontrollü çalışmaların şu anda uygun olmayabileceğini de görmekteyiz (72). Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup sonuçlarımız genellenemeyebilir. Çalışmamızın verileri elektronik ortamda yer alan bilgiler ve hasta dosyalarından elde edildiği için eksik verisi olduğu için çalışma dışı bırakılan hastaların sonuçları değerlendirilmedi. Ayrıca bazı hastaların takibimizden çıkarak başka bir merkezde takibe devam etmesi ya da tedavi alması olarak dahilindedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda sirotik hastalarda HCC taramasının istenilen düzeylerde olmadığını tespit ettik. Oysa HCC taraması yapılan hastalarda hem erken evre HCC saptama oranları daha yüksek hem de bu hastaların küratif tedavi alma olasılığı ve medyan sağkalım oranları daha yüksekti. Sirotik hastalarda HCC taramasını artırmak için klinisyenler taramaya bağlılığın önemini anlamalı ve sistem bazlı yaklaşımlar ve farkındalık yoluyla tarama oranlarını iyileştirme seçeneklerini keşfetmeye devam etmelidir. Bununla birlikte, önerilen zaman çerçevesine tarama programlarına uyulmasının genel sağkalım üzerindeki büyük etkisi göz önüne alındığında, kılavuzlarda önerilen hastalarda 6 aylık bir tarama politikasına ulaşmak ve uyumu artırmak için hasta-hekim bazlı eğitim programlarının başlatılması faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e > Chapter 78: Tumors of the Liver and Biliary Tree.
3. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;7(8):448.
4. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul 1;69(1):182–236.
5. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan 1;67(1):358–80.
6. Juza RM, Pauli EM. Clinical and Surgical Anatomy of the Liver: A Review for Clinicians. *Clin Anat*. 2014 Jul;27(5):764–9 doi: 101002/ca22350 Epub 2014 Jan 22.
7. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatic-resection#>
8. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 11;27(21):R1147.
9. Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set Pathophysiology, Diagnosis, Management by Mark Feldman MD, Lawrence S. Friedman MD, Lawrence J. Brandt MD .
10. Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Hannah E Fuchs, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7–33 doi: 103322/caac21708 Epub 2022 Jan 12.
11. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018. IARC https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=11&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_groupearth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D (2020).
12. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct 1;16(10):589.
13. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, Ferlay J, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer*. 2019;E-pub (Oct 10).
14. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. StatPearls. StatPearls Publishing; 2022.
15. Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *J Hepatol*. 2016 Nov 1;65(5):1031–42.
16. Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Large Variations in Risk of Hepatocellular Carcinoma and Mortality in Treatment Naïve Hepatitis B Patients: Systematic Review with Meta-Analyses. *PLoS One*. 2014 Sep 16;9(9).
17. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Apr 1;295(1):65–73.

18. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*. 2012;142(5).
19. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000;46(3):420.
20. Swenson PD, Riess JT, Krueger LE. Determination of HBsAg subtypes in different high risk populations using monoclonal antibodies. *J Virol Methods*. 1991;33(1–2):27–38.
21. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. INCIDENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN HEPATITIS C-RELATED ADVANCED LIVER DISEASE. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138.
22. Nash KL, Woodall T, Brown ASM, Davies SE, Alexander GJM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2010 Aug 8;16(32):4061.
23. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;9(5):428–33.
24. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in US Veterans is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan 1;14(1):124.
25. Ioannou GN, Green P, Kerr KF, Berry K. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol*. 2019 Sep 1;71(3):523.
26. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver International*. 2015 Sep 1;35(9):2155.
27. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Dec 1;4(1).
28. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Liver-Cancer-2015-Report.pdf>.
29. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014 Nov 11;20(43):15943.
30. Unsal H, Vakicier C, Marçais C, Kew M, Volkmann M, Zentgraf H, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jan 1;91(2):822.
31. CJ C, LY W, SN L, MH W, SL Y, YJ Z, et al. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1996 Jul;24(1):38–42.
32. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;7(8):448.
33. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Moriyama M, Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 2;20(6).
34. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2003;22:5093–5107.
35. Alison MR. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis. *Stem Cell Rev*. 2005;1:253–260.
36. Turshudzhyan A, Wu GY. Persistently Rising Alpha-fetoprotein in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Feb 28;10(1):159–63.

37. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, Siu DYW, Chan MHM, Lau WY, et al. Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB (Oxford)*. 2014;16(4):366.
38. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001;5(1):145–59.
39. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, Seeff LB, Hoefs JC, di Bisceglie AM, et al. Frequency of Elevated Hepatocellular Carcinoma (HCC) Biomarkers in Patients with Advanced Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):64.
40. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy Prothrombin and Alpha fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138(2):493.
41. https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-an-incidental-solid-liver-lesion?search=KARAC%C4%B0%C4%9EER%20SOL%C4%B0D%20LEZYONLARINA%20YAKLA%C5%9EIM&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
42. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jan 1;41(1):71–90.
43. D’Onofrio M, Faccioli N, Zamboni G, Malagò R, Caffarri S, Fattovich G, et al. Focal liver lesions in cirrhosis: value of contrast-enhanced ultrasonography compared with Doppler ultrasound and alpha-fetoprotein levels. *Radiol Med*. 2008 Oct;113(7):978–91.
44. di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, di Miscio R, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: Clinical, radiological and pathological findings. *Eur Radiol*. 2014 Apr 26;24(7):1446–54.
45. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. <https://doi.org/101148/rg2017170098>. 2017 Nov 13;37(7):1994–2017.
46. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;9(2):161–7.
47. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma?search=hepatocellular%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2730259601. UP TO DATE.
48. Jain D. Tissue Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Aug 1;4(Suppl 3):S67.
49. M C Kew, A C Paterson. Unusual clinical presentations of hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol* 1985 Jan-Mar;6(1):10-22.
50. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2012 Oct;61(10):1481–7.
51. Chen IP, Ariizumi SI, Nakano M, Yamamoto M. Positive glypican-3 expression in early hepatocellular carcinoma predicts recurrence after hepatectomy. *J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):117.

52. M C Kew, E W Geddes. Hepatocellular carcinoma in rural southern African blacks. *Medicine (Baltimore)* 1982 Mar;61(2):98-108 doi: 101097/00005792-198203000-00004.
53. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Sep 1;151(3):472-480.e1.
54. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucov eragehepb3.html.
55. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2018 Mar 3;378(10):911.
56. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of Hepatocellular Carcinoma after Sustained Virologic Response in Veterans with HCV-infection Running Head: HCC after SVR. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):130.
57. Patel NS, Hooker J, Gonzalez M, Bhatt A, Nguyen P, Ramirez K, et al. Weight Loss Decreases Magnetic Resonance Elastography Estimated Liver Stiffness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 1;15(3):463.
58. Wild CP, Miller JD, Groopman JD. Mycotoxin control in low-and middle-income countries. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2015.
59. Turner PC, Sylla A, Gong YY, Diallo MS, Sutcliffe AE, Hall AJ, et al. Reduction in exposure to carcinogenic aflatoxins by postharvest intervention measures in west Africa: a community-based intervention study. *Lancet*. 2005 Jun 4;365(9475):1950–6.
60. Chen JG, Egner PA, Ng D, Jacobson LP, Muñoz A, Zhu YR, et al. Reduced Aflatoxin Exposure Presages Decline in Liver Cancer Mortality in an Endemic Region of China. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Oct;6(10):1038.
61. https://www.uptodate.com/contents/surveillance-for-hepatocellular-carcinoma-in-adults?search=Hepatocellular%20carcinoma%20cirrhosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
62. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019 Jul 1;157(1):54.
63. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug 1;68(2):723–50.
64. Jiang HY, Chen J, Xia CC, Cao LK, Duan T, Song B. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jun 6;24(22):2348.
65. Tan CH, Low SCA, Thng CH. APASL and AASLD Consensus Guidelines on Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *Int J Hepatol*. 2011;2011:1–11.
66. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Poggio P del, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):291–7.
67. Chang T, Wu Y, Tung S, ... KWO journal of the, 2015 undefined. Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2022 Jul 2]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/06000/Alpha_Fetoprotein_Measurement_Benefits.15.aspx?casa_token=VdfAhNeJpAEAAAAA:OAXYx8VniSOaQtOk5A7Izm

ZV8KMK1qBsUE0N8dWV4DEP9y5TZ-oeZ2UCDGY3dAb-x06JGDtmvP8zSB0G6gwxn-bJnp7-Q

68. Harris PS, Hansen RM, Gray ME, Massoud OI, McGuire BM, Shoreibah MG. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World J Gastroenterol*. 2019 Apr 4;25(13):1550.
69. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Mar 20;130(7):417–22.
70. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(4).
71. Board PS and PE. Liver (Hepatocellular) Cancer Screening (PDQ®) Health Professional Version. PDQ Screening and Prevention Editorial Board . 2022 Apr 29;Published online.
72. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: Is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1998–2004.
73. Kew MC, Macerollo P. Effect of age on the etiologic role of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma in blacks. *Gastroenterology*. 1988 Feb 1;94(2):439–42.
74. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, et al. Familial Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Chronic Hepatitis B Carriers and Their Relatives. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Jul 19;92(14):1159–64.
75. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 May 1;154(6):1706.
76. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022 Jul 1;77(1):128–39.
77. Chang TS, Wu YC, Tung SY, Wei KL, Hsieh YY, Huang HC, et al. Alpha-Fetoprotein Measurement Benefits Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Jun 10;110(6):836–44.
78. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):842–6.
79. Yang JD, Dai J, Singal AG, Gopal P, Addissie BD, Nguyen MH, et al. Improved Performance of Serum Alpha-Fetoprotein for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis in HCV cirrhosis with Normal Alanine Transaminase. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Jul 1;26(7):1085.
80. Tayob N, Lok ASF, Do KA, Feng Z. Improved Detection of Hepatocellular Carcinoma by Using a Longitudinal Alpha-Fetoprotein Screening Algorithm. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Mar;14(3):469-475.e2.
81. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, et al. The Detection of Hepatocellular Carcinoma Using a Prospectively Developed and Validated Model Based on Serological Biomarkers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014 Jan 1;23(1):144–53.
82. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. α -Fetoprotein, Des- γ Carboxyprothrombin, and Lectin-Bound α -Fetoprotein in Early Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):110–8.

83. Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, et al. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Jun;14(6):875-886.e6.
84. Kisiel JB, Dukek BA, V.S.R. Kanipakam R, Ghaz HM, Yab TC, Berger CK, et al. Hepatocellular Carcinoma Detection by Plasma Methylated DNA: Discovery, Phase I Pilot, and Phase II Clinical Validation. *Hepatology*. 2019 Mar 1;69(3):1180–92.
85. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*. 2021 Feb 1;73(2):713–25.
86. Dalton-Fitzgerald E, Tiro J, Kandunoori P, Halm EA, Yopp A, Singal AG. Practice patterns and attitudes of primary care providers and barriers to surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 1;13(4):791-798.e1.
87. Jane G Zapka, Stephen H Taplin, Leif I Solberg, M Michele Manos. A framework for improving the quality of cancer care: the case of breast and cervical cancer screening - PubMed. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* . 2003 Jan;12(1):4-13.
88. Singal AG, Tiro JA, Gupta S. Improving Hepatocellular Carcinoma Screening: Applying lessons from colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):472.
89. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 14;2.
90. Serper M, Taddei TH, Mehta R, D'Addeo K, Dai F, Aytaman A, et al. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality. *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):1954–64.
91. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015 Aug 1;62(2):440–51.
92. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F78401&topicKey=ONC%2F2489&search=hepatocellular%20carcinoma%20treatment&rank=1~150&source=see_link.
93. Akateh C, Black SM, Conteh L, Miller ED, Noonan A, Elliott E, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 7;25(28):3704.
94. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–700.
95. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010 Mar;52(3):380–8.
96. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):106–16.
97. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Ohta M, Kitano S, Mori M. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2006 Sep;32(7):773–9.

98. Kallini JR, Gabr A, Salem R, Lewandowski RJ. Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Adv Ther.* 2016 May 1;33(5):699–714.
99. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;140(2):497-507.e2.
100. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 May 1;15(5):563–73.
101. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009 Aug;9(8):1920–8.
102. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378–90.
103. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):25–34.
104. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018 Mar 24;391(10126):1163–73.
105. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):56–66.
106. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Jul 7;379(1):54.
107. Meguro M, Mizuguchi T, Nishidate T, Okita K, Ishii M, Ota S, et al. Prognostic roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2015 Apr 4;21(16):4933.
108. Sun HC, Zhang W, Qin LX, Zhang BH, Ye QH, Wang L, et al. Positive serum hepatitis B e antigen is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival in patients after curative resection of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007 Nov;47(5):684–90.
109. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2009 Nov;51(5):890–7.
110. Wang YG, Wang P, Wang B, Fu ZJ, Zhao WJ, Yan SL. Diabetes Mellitus and Poorer Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014 May 15;9(5).
111. Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, Owen DH, Ly M, Lowery MA, et al. Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jan 1;16(1):50–8.

112. Singal AG, Yopp A, S. Skinner C, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Among American Patients: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2012 Jul;27(7):861.
113. Wong CR, Garcia RT, Trinh HN, Lam KD, Ha NB, Nguyen HA, et al. Adherence to Screening for Hepatocellular Carcinoma Among Patients with Cirrhosis or Chronic Hepatitis B in a Community Setting. *Dig Dis Sci*. 2009 Dec 30;54(12):2712–21.
114. Wang C, Chen V, Vu V, Le A, Nguyen L, Zhao C, et al. Poor adherence and low persistency rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with chronic hepatitis B. *Medicine*. 2016 Aug;95(35):e4744.
115. Yao F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394–403.
116. El-Serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 Jan 15;4(1):5–10.
117. Palmer LB, Kappelman MD, Sandler RS, Hayashi PH. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in a Medicaid Cirrhotic Population. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Sep;47(8):713–8.
118. Tran SA, Le A, Zhao C, Hoang J, Yasukawa LA, Weber S, et al. Rate of hepatocellular carcinoma surveillance remains low for a large, real-life cohort of patients with hepatitis C cirrhosis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2018 Mar 1;5(1):192.
119. Mittal S, Kanwal F, Ying J, Chung R, Sada YH, Temple S, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. *J Hepatol*. 2016 Dec 1;65(6):1148–54.
120. Hong TP, Gow PJ, Fink M, Dev A, Roberts SK, Nicoll A, et al. Surveillance improves survival of patients with hepatocellular carcinoma: a prospective population-based study. *Medical Journal of Australia*. 2018 Oct 24;209(8):348–54.
121. Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, Salvador P, García Bengoechea M, Esandi P, et al. Are hepatocellular carcinoma surveillance programs effective at improving the therapeutic options?: ¿mejoran las opciones terapéuticas de estos pacientes? *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2010 Aug;102(8).
122. Silveira MG, Suzuki A, Lindor KD. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Oct;48(4):1149–56.
123. Tanaka H, Nouse K, Kobashi H, Kobayashi Y, Nakamura S ichiro, Miyake Y, et al. Surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection may improve patient survival. *Liver International*. 2006 Jun;26(5):543–51.
124. Noda I, Kitamoto M, Nakahara H, Hayashi R, Okimoto T, Monzen Y, et al. Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 29;45(1):105–12.
125. KEMP W, PIANKO S, NGUYEN S, BAILEY MJ, ROBERTS SK. Survival in hepatocellular carcinoma: Impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 May 26;20(6):873–81.
126. Pascual S, Irurzun J, Zapater P, Such J, Sempere L, Carnicer F, et al. Usefulness of surveillance programmes for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Liver International*. 2008 Apr 10;28(5):682–9.
127. Gaba RC, Kallwitz ER, Parvinian A, Bui JT, von Roenn NM, Berkes JL, et al. Imaging surveillance and multidisciplinary review improves curative therapy access and survival in HCC patients. *Ann Hepatol*. 2013;12(5):766–73.
128. Kim HY, Nam JY, Lee JH, Lee HA, Chang Y, Lee HY, et al. Intensity of surveillance for hepatocellular carcinoma determines survival in patients at risk in a hepatitis B-endemic area. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun;47(11):1490–501.

129. Leykum LK, El-Serag HB, Cornell J, Papadopoulos KP. Screening for Hepatocellular Carcinoma Among Veterans With Hepatitis C on Disease Stage, Treatment Received, and Survival. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Apr 1;5(4):508–12.
130. Jou JH, Chen PH, Jazwinski A, Bouneva I, Smith AD, Muir AJ. Rates of Surveillance and Management of Hepatocellular Carcinoma in Patients Evaluated at a Liver Transplant Center. *Dig Dis Sci*. 2010 Dec 4;55(12):3591–6.
131. Trevisani F, de Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegna L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):734–44.
132. Bolondi L. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001 Feb 1;48(2):251–9.
133. Stravitz RT, Heuman DM, Chand N, Sterling RK, Shiffman ML, Luketic VA, et al. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis Improves Outcome. *American Journal of Medicine*. 2008 Feb 1;121(2):119–26.
134. Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, Takada A, Fukushima N, Sumie S, et al. Surveillance Program for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Japan. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Nov;40(10):942–8.
135. Singal AG, Marrero JA, Yopp A. Screening Process Failures for Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Mar 3;12(3):375.
136. Choi DT, Kum HC, Park S, Ohsfeldt RL, Shen Y, Parikh ND, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening is Associated with Increased Survival of Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 1;17(5):976.
137. Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):431–442.e10.
138. Appel-Da-Silva MC, da Silva Miozzo SA, de Azevedo Dossin I, Valle Tovo C, Branco F, de Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 12;22(46):10219.
139. Mancebo A, González-Diéguez ML, Navascués CA, Cadahía V, Varela M, Pérez R, et al. Adherence to a Semiannual Surveillance Program for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Liver Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jul;51(6):557–63.
140. van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KMJ, Klümper HJ, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol*. 2015 Nov 20;63(5):1156–63.
141. Singal AG, Patibandla S, Obi J, Fullington H, Parikh ND, Yopp AC, et al. Benefits and Harms of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in a Prospective Cohort of Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Sep;19(9):1925–1932.e1.
142. Huang Y, Wallace MC, Adams LA, MacQuillan G, Garas G, Ferguson J, et al. Rate of Nonsurveillance and Advanced Hepatocellular Carcinoma at Diagnosis in Chronic Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(6):551–6.
143. Schultheiß M, Bengsch B, Thimme R. [Hepatocellular Carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021 Oct 1;146(21):1411–20.

144. Mohamed E Akoad, Elizabeth A Pomfret. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015 May;19(2):381-99 doi: 10.1016/j.cld.2015.01.007 Epub 2015 Mar 2.
145. Singal AG, Mittal S, Yerokun OA, Ahn C, Marrero JA, Yopp AC, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the US. *Am J Med*. 2017 Sep;130(9):1099-1106.e1.
146. Thein HH, Campitelli MA, Yeung LT, Zaheen A, Yoshida EM, Earle CC. Improved Survival in Patients with Viral Hepatitis-Induced Hepatocellular Carcinoma Undergoing Recommended Abdominal Ultrasound Surveillance in Ontario: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Sep 23;10(9).
147. Lang S, Martin A, Kasper P, Schramm C, Kütting F, Goeser T, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance with liver imaging is not associated with improved survival. *Scand J Gastroenterol*. 2020 Feb 1;55(2):222–7.

