



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

**SON ON YILDA AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HEPATOSELÜLER
KANSER TANILI OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK,
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ İLE ALDIKLARI
TEDAVİLERİN İNCELENMESİ VE LİTERATÜRLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi AVANAZ

Antalya, 2018



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

**SON ON YILDA AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HEPATOSELÜLER
KANSER TANILI OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK,
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ İLE ALDIKLARI
TEDAVİLERİN İNCELENMESİ VE LİTERATÜRLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi AVANAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dinç DİNÇER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimim boyunca emek ve ilgisini üzerimden eksik etmeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ender Terzioğlu olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tez sürecimde yardımını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Dinç Dinçer'e,

Her sıkıntıda kayıtsız yanımda olan arkadaşım Uzm. Dr. Demet Şahiner Lazzari'ye,

Sorularımı her seferinde sabır ve nezaketle yanıtlayan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Erdem Ayık ve Uzm. Dr. Esra Çobankent Aytekin'e,

İstatistik konusunda teknik bilgi ve desteğini paylaşan Dr. Selen Bozkurt ve Dr. Deniz Özel Erkan'a,

Hayatı birlikte daha kolay ve güzel kılan eşim Dr. Ali Avanaz ve aramıza katıldığından beri bakış açımı değiştiren ve her günüme öğrenilecek çok farklı yeni şeyler ekleyen canım oğlum Okan Avanaz'a,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan sessiz kahramanım biricik anneme ve en büyük dayanağım kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ, EPİDEMİYOLOJİ, AMAÇ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	6
1.3. Patofizyoloji	6
1.4. Tanı	7
1.4.1. AASLD kılavuzu tanı yaklaşımı	8
1.4.2. EASL kılavuzu tanı yaklaşımı	9
1.4.3. Perkütan biyopsi	10
1.4.4. Metastatik yayılım	11
1.5. Evreleme	11
1.5.1. Erken evre HSK'lar	13
1.5.1.1. Çok erken evre HSK (BCLC Evre 0)	13
1.5.1.2. Erken evre HSK (BCLC Evre A)	13
1.5.2. Orta - ileri evre HSK'lar	14
1.5.2.1. Orta evre HSK (BCLC Evre B)	14
1.5.2.2. İleri evre HSK (BCLC Evre C)	15
1.5.3. Son dönem HSK (BCLC Evre D)	15
1.6. Tedavide Evre Kaydırma	15
1.7. Tedavi (EASL Tedavi Kılavuzu)	16
1.7.1. Rezeksiyon	17
1.7.1.1. Rekürrensi önlemek için adjuvan tedaviler	20
1.7.2. Karaciğer transplantasyonu	21
1.7.2.1. Öncelik belirleme ve listeden çıkarma politikası	22
1.7.2.2. Bekleme listesindeyken neoadjuvan tedaviler	23
1.7.2.3. Karaciğer transplantasyonu için endikasyon genişletilmesi ve evre düşürücü tedaviler	24
1.7.2.4. Canlı donör karaciğer transplantasyonu	25
1.7.3. Lokal ablasyon	25
1.7.3.1. Lokal ablasyonda araştırılan tedaviler	28
1.7.4. Kemoembolizasyon ve transkatater tedaviler	28

1.7.4.1. Konvansiyonel kemoembolizasyon (TAKE)	29
1.7.4.2. İlaç kaplı boncuklarla kemoembolizasyon (TAKE-İKB)	30
1.7.4.3. Radyoembolizasyon ve eksternal radyasyon	30
1.7.4.4. Diğer lokorejyonel tedaviler	31
1.7.5. Sistemik tedaviler	31
1.7.5.1. Moleküler patoloji ve tedavi hedefleri	31
1.7.5.2. Moleküler hedefli tedaviler	33
1.7.5.2.1. Sorafenib	33
1.7.5.2.2. Klinik çalışması devam eden diğer hedef moleküller	35
- Büyüme faktörleri ve proliferatif yolak inhibitörleri	35
- Antianjiojenik ajanlar	35
1.7.5.3. Diğer sistemik tedaviler	36
1.7.5.3.1. Kemoterapi	36
1.7.5.3.2. Hormonal birleşikler	38
1.7.5.3.3. İmmünoterapi	38
1.7.5.3.4. Diğer tedaviler	38
2. MATERYAL VE METOD	39
2.1. İstatistiksel Yöntem	39
3. BULGULAR	41
3.1. Hasta Özellikleri	41
3.2. Etiyoloji Dağılımı	41
3.3. Tanı Yöntemleri	42
3.4. Tümör Özellikleri	42
3.4.1. Yerleşim	42
3.4.2. Çap	42
3.4.3. Sayı	42
3.4.4. Portal Ven Trombozu (PVT)	43
3.4.5. Metastaz	43
3.5. Laboratuvar Değerleri	44
3.6. Laboratuvar ve Klinik Değerlerin Sağkalım ile İlişkisi	46
3.7. Tedavi	50

4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	53
5. ÖZET	76
6. ABSTRACT	78
7. KAYNAKLAR	80
8. EKLER	112
Ek 1. Etik Kurul Onayı	112
Ek 2. Kan örneğinden çalışılan parametrelerin laboratuvar normal değer aralıkları	113



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alfa Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin Aminotransferaz
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDKT	Canlı Donör Karaciğer Transplantasyonu
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DCP	Des-Gamma-Karboksi Protrombin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EASL	The European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor
ELTR	European Liver Transplant Registry
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	ABD Birleşik Gıda ve İlaç İdaresi
HBeAg	Hepatit B e-Antijen
HBV	Hepatit B Virüs
HCV	Hepatit C Virüs
HSK	Hepatosellüler Karsinom
HVBG	Hepatik Venöz Basınç Gradiyenti
IGF-R	Insulin-like Growth Factor Receptor
JIS	Japan Integrated Staging

KCTX	Karaciğer Transplantasyonu
KKH	Kronik Karaciğer Hastalığı
MDA	Mikrodalga Ablasyon
MDBT	Multi Detektör Bilgisayarlı Tomografi
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MR	Manyetik Rezonans
NAYKH	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Npd	Negatif prediktif değer
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
ÖBS	Ölüm bildirim sistemi
PAAE	Perkutanöz Asetik Asit Enjeksiyonu
PAE	Perkutanöz Alkol Enjeksiyonu
PIVKaII	Protein Induced by Vitamin K Antagonist-II
POE	Perioperatif Embolizasyon
Ppd	Pozitif Prediktif Değer
RFA	Radyofrekans Ablasyon
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışma
RsS	Rekürrensiz Sağkalım
SHARP	Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol
TAKE	Transarteryel Kemoembolizasyon
TAKE-İKB	İlaç Kaplı Boncuklarla Transarteryel Kemoembolizasyon
TNM	T (tümör), N (nod=lenf nodu) M (metastaz)
UCSF	University of California San Francisco
UNOS	ABD Ulusal Organ Nakli Birimi
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vascular Endotelial Growth Factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Dünyada HSK insidansı ve mortalitesi	5
1.2. EASL-EORTIC kılavuzunun tedavi önerilerinin kanıt düzeyi ve gücü	17



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. AASLD kılavuzuna göre HSK tanı algoritmi	9
1.2. EASL kılavuzuna göre HSK tanı algoritmi	10
1.3. BCLC evreleme sistemi ve tedavi stratejisi	13
3.1. Hasta özellikleri (Cinsiyet, CPS ve BCLC evresi)	41
3.2. HSK'nın etyoloji dağılımı	42
3.3. Tümör özellikleri (Yerleşim, çap, sayı, metastaz, PVT varlığı)	43
3.4. HSK metastaz yerleri ve sayısı	44
3.5. ALP ve AFP değerlerinin sağ kalımı öngörmedeki güçleri	46
3.6. HSK hastalarında laboratuvar değerleri ve sağ kalım ilişkisi	47
3.7. Klinik ve etiyolojik parametrelerin dağılımı ve sağ kalımla ilişkisi	48
3.8. HSK hastaları tanı anı evreleme/skor sistemlerine göre dağılımı	50
3.9. Tanı anı BCLC evresine göre ilk verilen tedavilerin dağılımı	50
3.10. BCLC evresi belli olan/olmayan tüm hastaların (n:261) aldıkları tedaviler ve bu tedavilerin ay cinsinden sağ kalımları	52

1. GİRİŞ, EPİDEMİYOLOJİ, AMAÇ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Hepatosellüler kanser (HSK) insidansı her yıl artmakla birlikte tedavi süreci halen daha gelişme aşamasındadır. Kimi ülkelerde ulusal kriterler geliştirilmekte, tedavi için en iyi yöntem araştırmaları devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre hepatoselüler karsinom (HSK), dünya kanser sıralamasında altıncı, kansere bağlı ölümden ikinci (2012'de 746.000 ölüm ile) sıradadır (1,2). Malign hepatositlerden oluşan HSK, primer hepatik malignitelerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Safra yolları kaynaklı adenokarsinom olan kolanjiyel hepatoselüler karsinom ise ikinci sırada yer almaktadır (3).

HSK en sık kronik karaciğer hastalığına (KKH) eşlik eder (4,5,6,7). Premalign lezyon kabul edilen “displastik nodül” hepatositlerin monoklonal proliferasyonundan gelişmektedir.(8).

HSK gelişimi için risk faktörleri

HSK gelişimine neden olduğu bilinen en sık sebepler HBV ve HCV enfeksiyonu, alkol kullanımı, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığıdır. Risk faktörü olmadığı halde HSK gelişen popülasyon da bulunmaktadır. Risk faktörlerini başlıklar halinde inceleyecek olursak;

Cinsiyet: HSK, genel olarak erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (4,5,9).

Erkeklerde hem HBV ve HCV enfeksiyonunun, kronik alkol kullanım oranının daha fazla olduğu (10), hem de hepatokarsinogenezde seks hormonlarının etkili olabileceği bildirilmiştir (11).

Hepatit B: HSK gelişen HBV hastalarının %70-90'ı siroz kliniği taşısa da kronik HBV hastalarında siroz olmaksızın da HSK gelişebilmektedir. Kronik HBV hastalarında siroz dışında HSK gelişimini etkileyen faktörler viral yük, HBeAg varlığı ve HBsAg varlığıdır.

Viral yük göstergesi olarak uzun süre ve daha yüksek HBV DNA'ya sahip olanlarda HSK gelişiminin daha sık olduğu görülmüştür (12). Kronik HBV enfeksiyonunun dalgalı seyreden doğası gereği tek bir yüksek HBV DNA değerinden

ziyade, klinik takipte uzun süre yüksek seyreden değerin daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir.

HBeAg pozitifliği viral replikasyonu göstermekte olup HSK gelişimi ile ilişkilidir (13). HBeAg negatif ama HBsAg pozitif olan olan inaktif taşıyıcılarda da genel popülasyona göre HSK riski yüksektir. Tedavi ile HBsAg negatifleşen hastalarda HSK gelişimi, HBsAg pozitif olanlara göre azalmakla birlikte genel popülasyona göre hala yüksek risk taşımaktadır.

Güncel çalışmalar, HBV tedavisinin HSK gelişimini %50-60 oranında azalttığını ancak tamamen ortadan kaldırmadığını göstermektedir (14-17).

HSK gelişiminde HBV genotip C, genotip B'ye göre daha riskli iken genotip D'de genotip A'ya göre daha riskli bulunmuştur (18,19).

HCV ya da HDV ile koenfeksiyonu da riski arttırmaktadır. HBV'li hastalarda HSK gelişimini arttıran diğer nedenler; ileri yaş, alkol kullanımı, sigara içiciliği ve yüksek serum ALT düzeyidir.

Hepatit C: HSK gelişimi ile HCV arasında sıkı ilişki olmasına rağmen HCV'nin karsinogeneze etkisi halen net bilinmemektedir. Yine de bir hipoteze göre HCV'de HSK riski, spesifik onkogen aktivasyonundan ziyade inflamasyon ve nekroz derecesi ile ilişkili olup (spesifik onkogen aktivasyonu ile giden) HBV'nin tam tersidir. Amerika'da her üç HSK vakasından biri HCV'dir. HBV'de olduğu gibi HCV'de de yüksek viral yük, yüksek HSK gelişimi ile ilişkilidir. Bir metaanalizde genotip 1b daha yüksek risk ile ilişkilendirilirken başka çalışmalarda ilişkisiz bulunmuştur (20-24).

Kronik hepatit ve siroz: Herhangi bir nedenden dolayı kronik karaciğer hastalığı olanlarda HSK gelişim riski artmaktadır. HSK tanılı %20-56 hastada tanı konmamış siroz görülmüştür (25,26). HSK gelişiminde en yüksek riske sahip kronik hepatit sebepleri HBV, HCV ve herediter hemokromatozdur (HH). Diğer ikisinden farklı olarak HH'da HSK, sadece siroz gelişenlerde olur (27,28). Sirozda bir diğer etyolojik faktör primer biliyer kolanjittir.

Çevresel faktörler

Aflatoksin: Genelde mısır, soya fasulyesi ve yer fıstığını kontamine eden bir mikotoksindir. Diyetle yüksek miktarda aflatoksin alımı HSK ile ilişkili

bulunmuştur. Aflatoksinin p53 tümör süpresör gende mutasyona yol açtığı bildirilmiştir (29).

Kontamine içme suyu: Göletlerden su içen insanlarda iyi kaynaklardan su içenlere göre daha fazla HSK görülmesi üzerine bu sular incelenmiş ve mavi-yeşil alg toksini olan “mikrosistin”in HSK gelişimine neden olduğu düşünülmüştür.

Betel ağacı fındığı çiğnenmesi: Asya’da belli bölgelerde yaygın bulunan bu ağaç fındığının oral olarak çiğnenmesi HSK yanında, özafagus kanseri ve baş-boyunun yassı hücreli kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

Tütün ve alkol kullanımı: Tüm çalışmalarda olmasa da sigara içiciliği ile HSK arası ilişkiyi gösteren bazı yayınlar vardır (30,31,32). Alınan doz ve süre belirtilmemiş olmakla birlikte alkol alımı da HSK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Diabetes Mellitus: Diabet varlığı HSK gelişimini arttırmaktadır. Diyabetli hastalarda tiyazolidindion veya metformin kullanımının HSK gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Diabet ile HSK ilişkisi dikkatli yorumlanmalıdır. Çünkü diyabet hastalarında hali hazırda olan “glukoz intoleransı” siroz gelişimi için zaten risk faktörüdür ayrıca; diyabetli hastaların çoğunda bulunan “alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı” da HSK gelişimi için predispozandır.

Alkol dışı steatohepatit: Asıl patogenez tam açıklanamamakla birlikte bir çalışmada siroz gelişmeden dahi ADSH’nın HSK riskini arttırdığı belirtilmiştir (33). Bir diğer çalışmada da HSK hastalarındaki ADSH obezite, diabet, hipertansiyon ve erkek cinsiyet ile ilişkili bulunmuştur (34).

Demir fazlalığı: Hemokromatozda karaciğerde progresif demir birikimi hepatomegali, karaciğer enzimlerinde yükselme, fibroz ve siroz gelişiminde artmaya neden olmaktadır. Hemokromatozun HSK gelişimini 20 kat arttırdığı belirtilmiştir.

HSK gelişimine sebep olan diğer faktörler; alfa-1 antitripsin eksikliği, akut intermittan porfiri, safra kesesi taşı, epidermal büyüme faktörü polimorfizmi ve reseptör ekspresyonudur. Yoğun kırmızı et tüketimi ve doymuş yağlardan beslenme de suçlanmıştır.

Koruyucu faktörler

Statin kullanımı: HBV enfeksiyonunun sık olduğu Doğu Asya’da erkek hastalarda statin kullanımının HSK gelişimini azalttığı gösterilmiş ancak; HBV’nin

etiyojide daha geri planda olduğu Amerika ve Avrupa'da bu etkiye rastlanmamıştır.

Beslenme: Beyaz et ağırlıklı beslenme, balık, omega-3 yağ asidi, sebzelerin ve yüksek doz E vitamini alımının da risk azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca günde iki ve fazla sayıda bardakta kahve içiminin de HSK riskini azalttığı gösterilmiştir.

HSK'da klinik: HSK'ya ait tanı koydurucu özel bir klinik yoktur. Tümörün hepatik, portal veya arteriovenöz şant boyunca intrahepatik yayılımına bağlı olarak kompanse seyrederken dekompanse hale gelen siroz (asit, varis kanaması, ensefalopati, sarılık) varlığında HSK gelişmiş olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Hafif – orta derecede üst bölge karın ağrısı, kilo kaybı, erken doyma, üst karında ele gelen kitle gibi ileri dönem hastalığa işaret eden semptomlar olabilir. Yaygın görülmeyen diğer klinik bulgular ise; obstrüktif sarılık, diyare, metastaza bağlı dispne veya kemik ağrısı, rüptür nedenli intraperitoneal kanama, santral tümör nekrozu nedeni ile ateş, piyojenik abseler ve paraneoplastik sendromlardır.

HSK'da görülen paraneoplastik sendromlar

Hipoglisemi, hiperkalsemi, ciddi sulu diyare ve eritrositoz görülebilmektedir. Eritrositoz dışındakiler genel olarak kötü prognoz bulgusudur.

Hipoglisemi; ileri evre HSK'da görülmekte olup tümörün artmış beslenme ihtiyacına bağlı olduğu düşünülmektedir. Tipik olarak orta derecede ve semptomsuz seyretse de letarji ya da konfüzyona yol açan ciddi düşüslere de sebep olabilir. %5'den az oranda ciddi hipoglisemiye yol açan insülin-benzeri büyüme faktör –II sekrete eden bazı erken evre HSK'lar da bulunmaktadır.

Eritrositoz; HSK'da eritropoetin salgılanmasına sekonder gelişmektedir. Yüzde yirmü üç hastada artmış EPO varlığına rağmen hemoglobinde artış pek izlenmemekte hatta çoğu hastada tanı anında anemi bile gözlenmektedir.

Hiperkalsemi; Osteolitik kemik metastazına bağlı olabileceği gibi paratiroid hormon ilişkili peptid salgınlmından da kaynaklanabilmektedir.

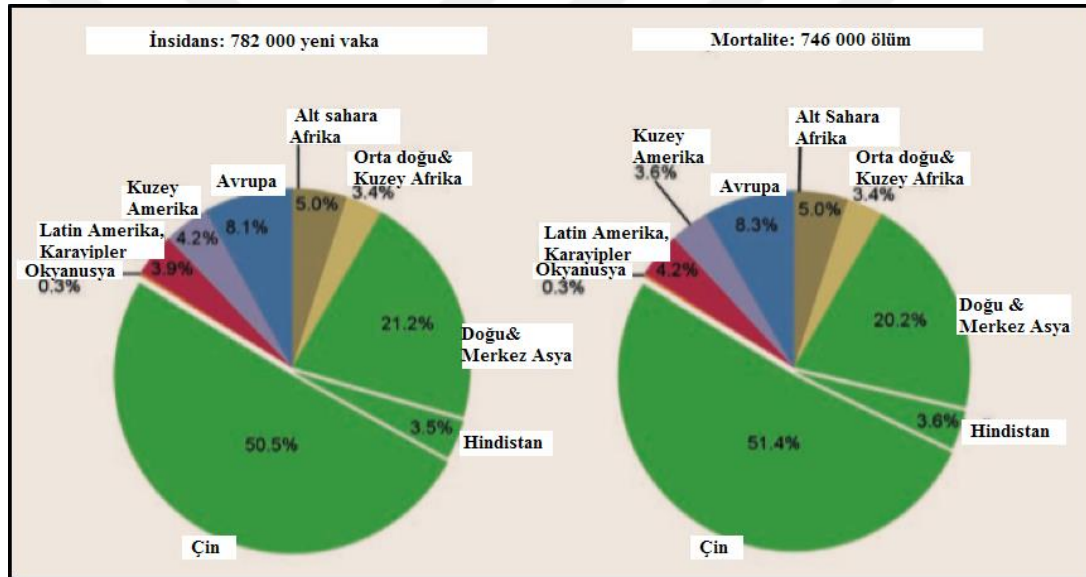
Sulu diyare, Sirotik HSK hastalarında daha sık görülen sulu diyare hipokalemi ve aklorhidriye sebep olabilmektedir. Mekanizması net açıklanmış olmasa da intestinal sekresyonu arttıran peptid (vazoaktif intestinal polipeptid, gastrin ve prostaglandin benzeri immün reaktivasyon gösteren peptid gibi) salgınlmına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca HSK’da dermatomyozit, pemfigus foliaceus, Leser-Trelat bulgusu, pitriazis rotunda, porfiria kuteno-tarda gibi cilt bulguları da izlenebilmektedir.

Epidemiyoloji

İrk ve etnisiteye bağlı farklı insidans gözlenmektedir (5). Örneğin Güney ve Doğu Asya’da HBV enfeksiyonu endemikken, Mısır’da aşı kampanyalarındaki yetersiz sterilizasyona bağlı HCV enfeksiyonu yüksek oranda, alt Sahara Afrika, Güney-Doğu Asya ve Çin’de ise aflatoksin maruziyeti sıktır (10).

Dünyada HSK insidansı en yüksek olan ülkeler Çin, Güney ve Doğu Asya, alt Sahra ve Doğu Afrika’dır (1). HSK insidansındaki değişim predispozan faktör dağılımının değişmesine de yansımaktadır (4,5).



Şekil 1.1. Dünyada HSK insidansı ve mortalitesi*.

* DSÖ’nün 2014 yılı “Dünya Kanseri Raporu” kitabından alınmıştır.

Amerika’da son 3 dekatta HSK insidansı artmış olup erkekler arasında kansere bağlı ölümden en hızlı büyüyen nedendir (35,36). Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika’da HCV enfeksiyonu insidansı arttıkça HSK insidansı da artmaktadır (5). Alkol dışı steatohepatit (ADSH) insidansındaki artış da buna katkı sağlamaktadır (6). Kronik karaciğer hastalığı olan popülasyonun sağ kalım oranındaki artış da HSK insidansındaki artışa katkı sağlıyor olabilir (5).

1.2. Amaç

Organ nakli ve girişimsel radyoloji gibi üst basamak tedavi olanaklarına sahip merkezimizde, son on yılda tanı alan ve/veya takip edilen HSK hastalarının demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ile aldıkları ilk tedavilerin (küratif / palyatif) incelenerek kılavuzlardaki yaklaşımlar ile merkezimizdeki yaklaşımları karşılaştırmak, HSK yönetimi konusunda hangi noktada olduğumuzu belirlemek adına bu çalışmayı planladık.

1.3. Patofizyoloji

HSK, hepatositlerin veya hepatosit progenitor kök hücrelerinin malign transformasyonundan gelişiyor olabilir (4). Kronik karaciğer hastalığında, siroz eşliği olsun/olmasın, birçok öncü lezyon tanımlanmıştır (37). Kronik viral hepatitli hastalarda selüler atipi olarak tanımlanan “büyük hücre değişimi” ve “küçük hücre değişimi” hepatokarsinogenezle ilişkilidir (38). Displastik nodüller sıklıkla sirozda görülür (4,37,38,39). Bunlar radyolojik olarak kendine özgü nodüllerdir ve hücresel ya da yapısal atipi varlığına göre düşük-dereceli ya da yüksek-dereceli olarak sınıflandırılırlar (37,38,39). “Nodül içinde nodül”ü içeren hücresel ve yapısal genişleyen yüksek gradeli lezyonlar HSK için gösterge olsalar da, henüz malignensi tanısı için görülür lezyonlar değildir (4,37,38,39). Premalign lezyonlar karsinoma ilerlerken ilk önce komşu vasküler ve portal yapıları sararlar (37,38). Bu durum erken evre HSK’nın radyolojik olarak kolay fark edilmeyen “belirsiz nodül” paternine sebep olur ki bazen BT veya MR’la bile tanınabilecek diagnostik özellikleri taşımaz (37,38,39). HSK’ya ilerledikçe daha proliferatif ve az diferansiye, hızlı büyüyen, komşu yapıları iterek psödokapsül oluşturan subnodüller belirir (37,38). Bu süreçte arterializasyon artar ve ilerledikçe portal venöz akımı sollayarak radyolojik değerlendirme için kolaylık yaratır (37,38). Siroz olmayan karaciğerde hepatosellüler adenomlar da HSK gelişimi için predispozandır (40).

1.4. Tanı

AASLD ve EASL'in kılavuzları tanı için genel kabul gören kılavuzlar olup, temel farklılıkları karaciğerde 1-2 cm arası lezyonlara yaklaşımdır (41). HSK'ya zamanında tanı koymanın tek yolu yüksek risk grubundaki hastaları 6 ayda bir düzenli USG takibine almaktır. Rutin takip altında olmayan hastalarda ise tanı, altta karaciğer hastalığı olanlarda AFP yüksekliği ile konmaktadır (42). Sirozlu hastalarda hemanjiom olmayan her solid nodül, aksi kanıtlanana dek HSK olarak değerlendirilmelidir (43).

Hasta takibinin önemini ortaya çıkarmak için yapılan Çin kaynaklı bir çalışmada HBV'li hastaların 6 ayda bir serum AFP ve abdominal ultrasonla kontrolünün mortaliteyi azalttığı görülmüştür (44).

Ayrıca retrospektif çalışmalar klinik takibin maliyet etkin olduğunu ve sağ kalımı da olumlu etkilediğini bildirmiştir (45,46).

HSK'nın erken tanısında kullanılan ve halen araştırılmakta olan serolojik belirteçler; alfa-fetoprotein (AFP), des-gamma-karboksi protrombin (DCP) – ayrıca Vitamin K ile indüklenen protrombin olarak bilinen (PIVKA II) – total AFP'nin glikolize AFP'ye oranı (L3 fraksiyon), alfa-fukosidaz, ve glipikan 3'dür (47,48). En sık kullanılan AFP, devamlı yüksek seviyede seyrederse HSK gelişimi için risk faktörü olup riskli popülasyonu belirlemeye de yardımcı olur (49). Yine de AFP, takipte suboptimal performansa sahiptir. Bir çalışma, USG imkanı olmadığı zaman AFP'nin özel hasta popülasyonunda kullanılması gerektiğini belirtmektedir (50). Bununla birlikte, ultrason ile kombine edildiğinde, AFP seviyeleri, daha önce ultrasonla tespit edilmemiş olguların %6-8'inde ilave saptama sağlayabilmektedir. AFP'nin takipteki suboptimal performansının iki nedeni bulunmaktadır: ilki, sirozlu hastada dalgalanan AFP serum seviyeleri HBV veya HCV alevlenmesini, altta yatan karaciğer hastalığının şiddetlenmesini veya HSK gelişimini gösteriyor olabilir (51). İkincisi, anormal AFP serum düzeylerinin erken evre (%10-20) tümörlerin sadece küçük bir kısmı (agresif moleküler HSK'nın alt sınıfı (EpCAM pozitif, S2 sınıfı)) ile yakın ilişkili olduğu gerçeğidir (52,53). Tanı testi olarak kullanıldığında AFP, 20 ng/ml değerinde iyi duyarlılık, ancak düşük özgüllük gösterirken, 200 ng/ml'den daha yüksek değerlerde yüksek özgüllük, düşük sensitivite (%22) gösterir (54). Qidong'da (Çin) yüksek riskli bireylerde (erkek, HBsAg⁺) gerçekleştirilen diğer

AFP-temelli sürveyans çalışması sağ kalımda farklılık tanımlamamıştır (55). Diğer kanıt türleri arasında, çoğunlukla düzenli ultrason şemalarının yararlarını güçlendiren nüfus ve nüfusa dayalı olmayan kohortlar ve maliyet etkinliği analizleri bulunmaktadır (56-64).

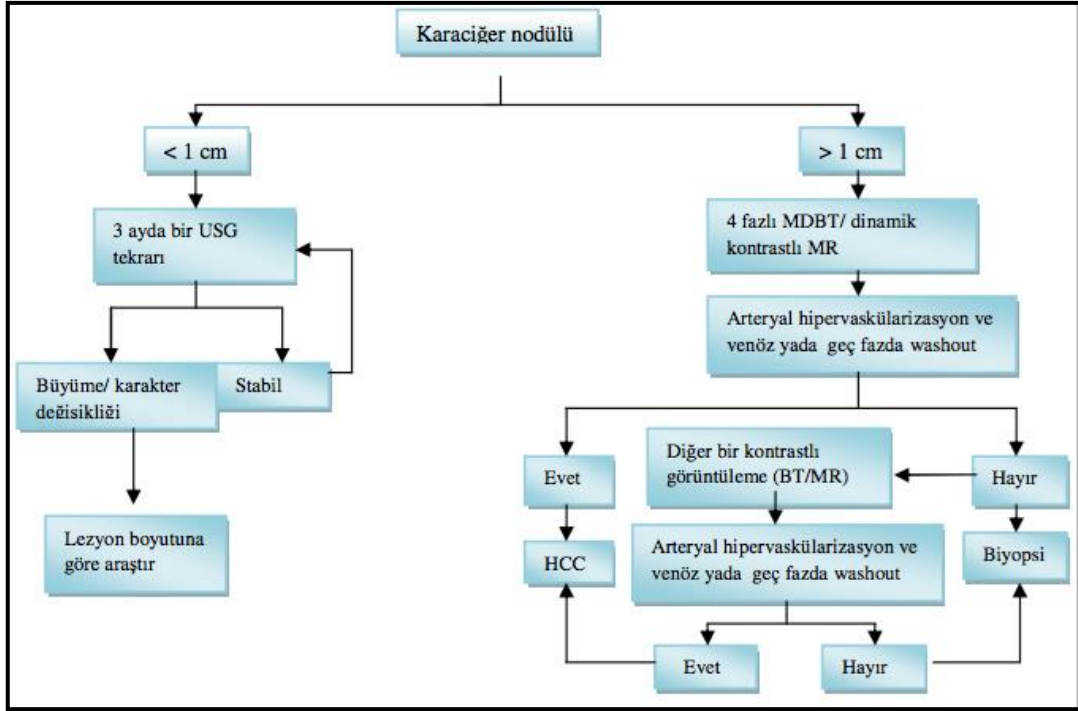
Sonuçta maliyet etkinliği çalışmaları, altı ayda bir yapılan ultrasonla takibin, kaliteli yaşam beklentisini (makul bir maliyetle) artırdığını göstermiştir (58).

1.4.1. AASLD kılavuzu tanı yaklaşımı

HBV enfeksiyonlu ya da diğer sebeplere bağlı sirozu olan hastalarda tesadüfi ya da takip sırasında karaciğerde kitle görüldüyse büyük olasılıkla HSK olduğunu belirtir. Tanı için ileri tetkik seçimini lezyon boyutuna göre sınıflandırmıştır.

USG'de çapı 1 cm'den küçük nodül varlığında 3-6 ay arası dönemlerle USG ile takibi önermektedir. İki senelik takibe rağmen büyüme görülüyorsa normal şekilde takip edilebilir.

Çapı 1 cm'den büyük nodül, dinamik MR ya da kontrastlı helikal multidetektör BT ile görüntülenmelidir. Herhangi birinin radyolojik tipik görüntü özelliklerini göstermesi ileri araştırma gerektirmeksizin HSK tanısını koydurur. Aksi takdirde yaklaşıma iki şekilde devam edilir; ya ilk başta yapılmayan diğer görüntüleme yöntemi (örn: ilk BT ise ikinci MR gibi) ile de değerlendirilmeli ya da biyopsi yapılmalıdır. İkinci görüntüleme yöntemi de tipik görünüme sahip değilse biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi negatifliğinde nodül kayboluncaya, büyüyünceye ya da HSK'nın tanısız görüntü özelliklerini gösterinceye dek 3-6 ay aralıklarla USG ile izlem önerilir. Lezyon, büyümesine rağmen atipik radyolojik görüntüye sahipse biyopsi tekrarı uygundur.



Tablo 1.1. AASLD kılavuzuna göre HSK tanı algoritmi.

1.4.2. EASL kılavuzu tanı yaklaşımı

2012’de oluşmuş olup, AASLD kılavuzundan küçük nodüllü hastaların USG ile takip aralıkları ve 1-2 cm arası lezyonların tanısı için gerekli olan görüntüleme yöntemlerinin sayısı konusunda farklılık göstermektedir (41).

USG’de çapı 1 cm’den küçük nodüllerde öneri

Dört ay sonra USG tekrarı önerilir. Nodülde büyüme olursa boyutuna göre ileri araştırma gerekir. Boyutu sabitse bir yıl boyunca 4 ay, daha sonrasında 6 ay arayla takibi önerilir.

USG’de 1-2 cm arası nodüllerde öneri

Dört fazlı BT ve/veya dinamik kontrast enhansmanlı MR’dan hastanede hangisi daha verimli sonuç veriyorsa o seçilmeli, aksi takdirde ikisi de yapılmalıdır.

HSK’ya özgü radyolojik belirteç (arteryel hipervaskülarite ve venöz/geç faz washout) varsa tanı konur.

HSK’ya özgü radyolojik belirteç yoksa biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sonucu klinik ile uyumsuzsa ikinci biyopsi önerilir. Sonuç gene ikna edici değilse 4 ay

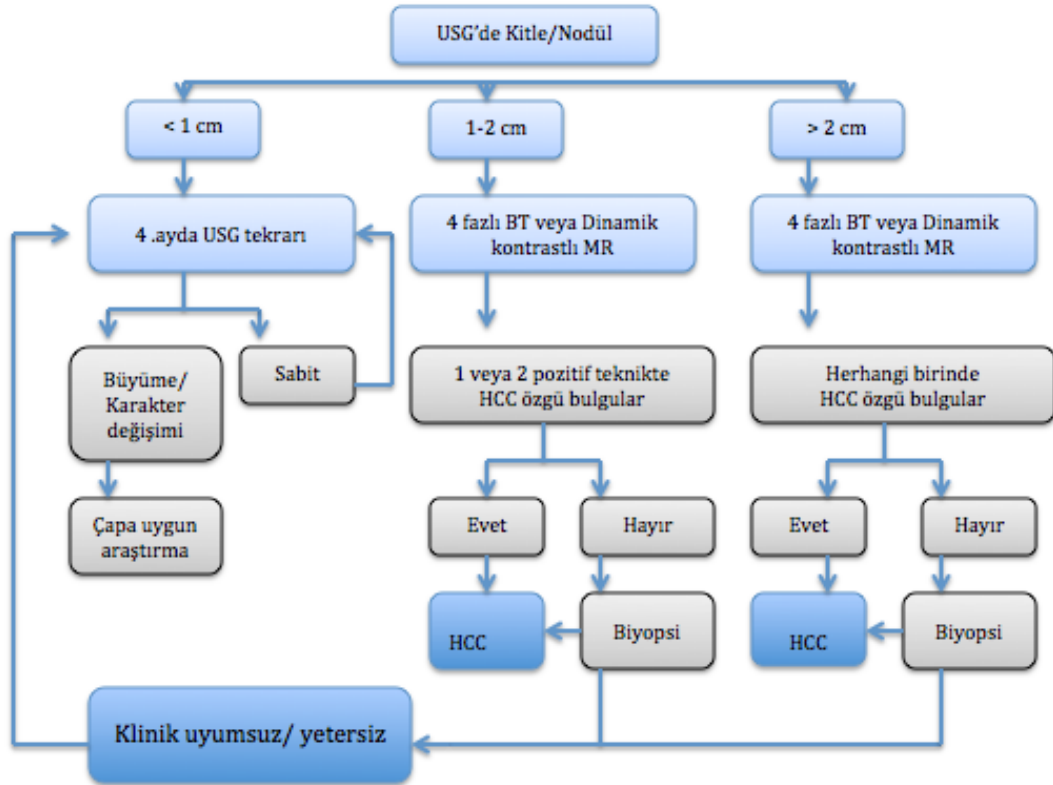
aralıklarla USG takibi ile büyüme varlığı bakılmalı büyüme ya da enhasman değişikliğinde biyopsi tekrar edilmelidir.

USG’de 2 cm’den büyük nodüllerde öneri:

Dört fazlı BT ya da dinamik kontrastlı MR ile görüntüleme yapılmalıdır.

HSK’ya özgü radyolojik belirteç (arteryel hipervaskülarite ve venöz/geç faz washout) varsa tanı konur.

HSK’ya özgü radyolojik belirteç yoksa biyopsi yapılmalıdır. Sonuç ikna edici değilse büyüme varlığı tespitine kadar 4 ay aralıklarla USG takibi yapılmalıdır.



Tablo 1.2. EASL kılavuzuna göre HSK tanı algoritmi.

1.4.3. Perkütan biyopsi

Tanısal görüntüleme özellikleri göstermeyen lezyonlarda (hipovasküler nodül gibi) biyopsi, yapılması klinik yaklaşımı değiştirecekse, yapılmalıdır (65,66). Biyopsi ile doku tanısı olmadan da HSK’lı hastalara karaciğer naklinde öncelik verilmesi için klinik tanı kriterleri geliştirilmiştir (67). Biyopsi; kanama ve iğne traktı boyunca tümör ekim riski taşımakta olup bu risk %1,6-5 arasındadır (68,69). Sekiz

çalışmanın metaanalizinde bu risk %2.7 olarak belirtilmiştir (70). Bazı çalışmalarda ise biyopsinin iğne boyunca ekim riskini arttırmadığı, küratif rezeksiyon yapılan hastalarda uzun dönem sonuçları etkilemediği raporlanmıştır (65,71,72). Karaciğer biyopsisinin sensitivitesi yerleşim, boyut ve patoloğun deneyimine bağlı olup, %70-90 arasında değişmektedir.

1.4.4. Metastatik yayılım

Tanı anında karaciğer dışı yayılım ortalama %5-15 arasındadır (73,74). Karaciğer dışı metastaz genellikle ileri evre primer tümörde (>5 cm, geniş vasküler invazyon) sıktır (75,76). Sıklık sırasına göre metastaz yerleri; akciğerler, intraabdominal lenf nodları, kemik ve adrenal bezlerdir. Beyin metastazı çok nadir olsa da ileri evre HSK'da görülebilmektedir (77,78). Perihepatik lenfadenopatiler karaciğer dışı yayılım olarak değerlendirilmemeli, sirozlu hastalarda benin nodal genişlemelerin portal alanda sık görüldüğü akılda tutulmalıdır.

1.5. Evreleme

Diğer solid tümörlerden farklı olarak, HSK'da kanser ve siroz gibi hayatı tehdit eden iki durum bulunmakta ve prognoz değerlendirmesini komplike hale sokmaktadır (59,60). Hastalığın doğal yapısı gereği HSK'da temel klinik prognostik faktör olarak belirlenen veriler: tümör durumu (nodüllerin sayı ve boyutu, vasküler invazyonu ve karaciğer dışı yayılımı), karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh sınıflaması, albümin, bilirubin, portal hipertansiyon ve assit) ve hastanın genel sağlık durumu (ECOG sınıflaması)'dur (61,62). Etiyoloji ise bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmamıştır.

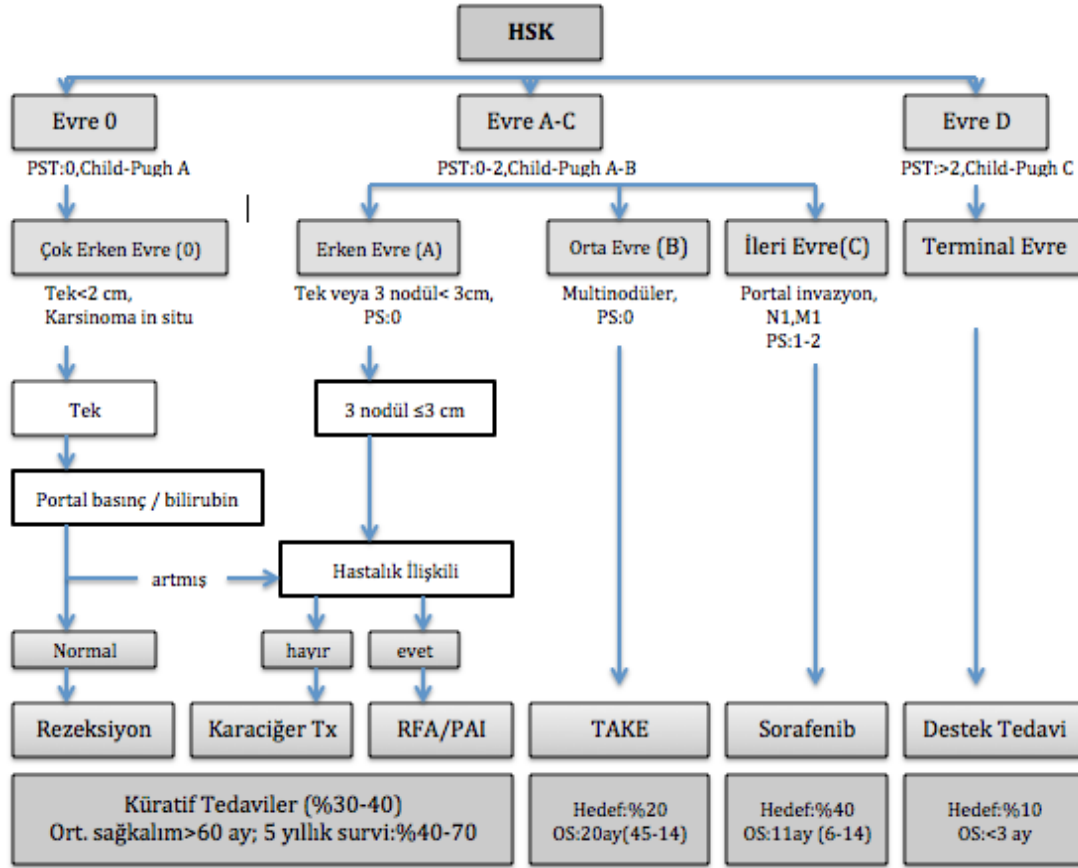
HSK'nın klinik sınıflandırmasını sağlamak için çeşitli evreleme sistemleri önerilmiştir. Onkolojide, kanserin standart sınıflandırması TNM evrelemesine dayanır. HSK'da, rezeksiyon yapılan bir dizi hasta analizinden elde edilen verilerle, AJCC'ye (63) korele oluşturulan, yedinci TNM versiyonunda birçok sınırlama bulunmaktadır (64). İlk olarak, mikrovasküler invazyonu değerlendirmek için patolojik bilgi gereklidir ve bu sadece cerrahi ile tedavi edilen hastalarda mevcuttur (37). Buna ek olarak, karaciğer işlevsel durumu veya sağlık durumu ile ilgili bilgi de alınmaz.

Daha kapsamlı evreleme sistemleri arasında üç Avrupa kaynaklı (Fransız sınıflaması) (79), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) sınıflaması (80) ve Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi (81,82) son zamanlarda biyolojik belirteçlerle (AFP, DCP AFP-L-3) (83) (bm-JIS) rafine edilmiş iki Asya kaynaklı [Chinese University Prognostic Index (CUPI skoru) (84) ve Japan Integrated Staging (JIS)] (83) olmak üzere beş evreleme yöntemi geniş teste tabi tutulmuştur.

CUPI ve CLIP skorları, etkili bir şekilde tedavi edilen az sayıda hastayla ileri evrede hastaları büyük ölçüde alt sınıflara ayırmaktadır. Genel olarak, en çok kullanılan sistemlerin veya skorların birçoğu (BCLC, CUPI, CLIP ve bm-JIS) geçerlilik kazanmıştır; sadece ikisi üç prognostik değişken tipini (BCLC, CUPI) içerir ve sadece bir tanesi spesifik prognostik alt sınıfa göre tedaviyi belirlemektedir (BCLC).

Birçok nedenden ötürü mevcut EASL-EORTC kılavuzu Barselona-Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sınıflandırmasını onaylamaktadır (81,82). Kohort çalışmaları ve randomize çalışmalardan elde edilen tedaviye bağlı değişkenlerle birlikte tümör durumu, karaciğer fonksiyonu ve klinik performans ile ilişkili prognostik değişkenleri içerir. Farklı klinik ortamlarda da doğrulanmıştır (85,86). BCLC sınıflandırması, ilk önce EASL tarafından (87) daha sonra AASLD tarafından (88) onaylanmıştır. EASL, diğer evreleme sistemlerini ne tek başına ne de BCLC ile kombine olarak kullanımını önermemektedirler.

BCLC sınıflaması, HSK hastalarını önceden belirlenmiş prognostik değişkenlere göre 5 evreye (0, A, B, C ve D) böler ve tedavileri tahsis eder. Böylece hem prognoz tahmini hem de tedavi dağılımı hakkında bilgi sağlar. Prognoz tahmini, tümörün durumu (boyut, sayı, vasküler invazyon, N1, M1), karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh Skoru) ve sağlık durumu (ECOG) ile ilişkili değişkenler tarafından tanımlanır. Tedavi tahsisi ise: bilirubin, portal hipertansiyon veya semptom durumu - ECOG- gibi sonucu etkilediği gösterilen tedavi bağımlı değişkenleri içermektedir.



Tablo 1.3. BCLC evreleme sistemi ve tedavi stratejileri.

1.5.1. Erken evre HSK'lar

1.5.1.1. Çok erken evre HSK (BCLC Evre 0)

Sağlık durumu (ECOG-0) ve karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh A sınıfı) iyi olan hastalarda vasküler invazyon / uydular olmaksızın 2 cm'den küçük çapta tek bir tümörün varlığı olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda elde edilen veriler, rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların %80-90'ında ve lokal ablasyon ile %70'inde 5 yıllık sağkalım göstermiştir (89,90). İlk tedavi seçeneği olarak, çok erken aşamadaki hastalara lokal ablasyon önerilmesi konusu tartışmalıdır.

1.5.1.2. Erken evre HSK (BCLC Evre A)

2 cm'den büyük tek tümör veya 3 cm'den küçük 3 nodül, ECOG-0 ve Child-Pugh sınıf A veya B olan tümörler olarak tanımlanır. Seçilmiş olgularda ortalama sağ kalım rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu veya lokal ablasyon sonrası 5 yılda %50-70'e ulaşmaktadır (91,92). Tümör durumu, ana nodül büyüklüğü ve çok

merkezlilik (tek 2-5 cm, üç nodül ≤ 3 cm) ile tanımlanır ve bu kategorilerin her biri anlamlı olarak farklı sonuçlara sahiptir. Operasyon öncesi evrelemede modern MR cihazları kullanıldığından beş santime kadar olan soliter büyük tümörün tek kalarak ve vasküler invazyon göstermeyerek benign davranış sergilemesi gerçeği nedeniyle (HBV ilişkili HSK'da siktir) cerrahi rezeksiyon ilk tedavi olarak değerlendirilmektedir. Portal hipertansiyon yokluğu ve normal bilirubin eşliği rezeksiyon yapılan tek tümörlü hastalarda sağkalımı belirleyen önemli faktörlerdir (93). Benzer şekilde, Child-Pugh sınıf A, lokal ablasyon geçiren hastalarda, tümör boyutu ve tedaviye yanıt ile birlikte en güçlü prognostik değişkendir (94). Karaciğer transplantasyonu hem tümörü hem de altta yatan karaciğer hastalığını potansiyel olarak iyileştirebileceğinden, HSK ilişkili değişkenler, MILAN kriterlerini tanımlayan prognostik faktörler (≤ 5 cm veya 3 nodül ≤ 3 cm tekli tümörler) olarak açıkça belirlenmiştir.

1.5.2. Orta - ileri evre HSK'lar

HSK'nın prognozu, rezeke edilemeyen olgularda kötüdür ve ortalama sağkalım bir yıldan azdır. 25 RKÇ'nin heterojen sonuçlarının analiziyle (2 yıllık sağkalım %8-50) (62,95,96,97), rezeke edilemeyen HSK'lı hastaların BCLC evrelemede orta, ileri ve son dönem olmak üzere en az üç alt grubunun belirlenmesine yol açmıştır.

1.5.2.1. Orta evre HSK (BCLC Evre B)

Bu evrede (invazif olmayan multinodüler asemptomatik tümörler) tedavi edilmemiş hastaların ortalama sağkalımı 16 ay (96,98) veya 2 yılda %49'dur (62). Kemoembolizasyon, bu hastaların sağ kalımını RKÇ'ye ve metaanalizlere göre 19-20 aya kadar uzatmaktadır (96). Bununla birlikte, sağkalım sonuçları BCLC evre B alt grupları için heterojendir ve son serilerde kemoembolizasyona en iyi yanıt verenlerin yaklaşık 36-45 ay arası (99,100,101), en kötü senaryoyu oluşturan tedavi edilmemiş adaylar içinse 11 ay olduğu bildirilmiştir (102). Kontrol grubundaki hastaların sonuçlarını değerlendiren yeni bir RKÇ'ların metaanalizi, asit varlığının (TACE tedavisini kontrendike eder), bu alt sınıfın en kötü prognostik faktörü olduğunu göstermektedir (62).

1.5.2.2. İleri evre HSK (BCLC Evre C)

Kansere bağılı semptomu (semptomatik tümörler, ECOG 1-2), makrovasküler invazyonu (segmental veya portal invazyon) veya ekstrahepatik yayılımı (lenf nodu tutulumu veya metastazları) olan hastalar, kötü bir prognoza sahiptir ve beklenen ortalama sağkalım süresi 6 ay (95,98) veya 1 yılda %25 (62)'dir. Bununla birlikte, bu sonucun karaciğer işlevsel durumuna ve diğer değişkenlere göre değiştiği açıktır. 2006'da ileri HSK'lı hastalar için FDA tarafından onaylanmış birinci basamak tedavi yoktu. Bu durum, ileri vakalarda sorafenib - multiple tirozin kinaz inhibitörü - alan hastalarda sağkalım faydalarını gösteren veriler sonucu değişti (102). HSK yönetiminde bir atılım oluşturan sorafenibin bu RKÇ'sinde sorafenib kolundaki genel sağkalım 10.7 ay olup, BCLC evre B'de 14.7 ay ve BCLC evre C hastalarında 9.5 ay arasında değişmektedir.

1.5.3. Son dönem HSK (BCLC Evre D)

Kötü performans durumuna yol açan tümör (ECOG 3-4) ve tümör ilişkili sakatlığı yansıtır. Ortalama sağkalım 3-4 aydır (81) veya bir yılda %11'dir (62). Benzer şekilde, transplantasyon eşiğini aşan tümörü olan Child-Pugh C hastalarında da prognoz çok kötüdür.

1.6. Tedavide Evre Kaydırma

Evrelenmiş kimi hastalar, o evredeki tedavi seçeneği kriterlerine tam uymayabilir. Bu durumda ya aynı evrede önerilen diğer tedavi seçeneği düşünülmeli ya da hasta bir sonraki ileri evreye kaydırılarak tedavi planlanmalıdır. Örneğin; BCLC evre A'daki bir hastada lokal ablasyon tedavisi başarısız olmuşsa kemoembolizasyon tercih edilmelidir. Benzer şekilde, kemoembolizasyona yanıt vermeyen (en az iki tedavi döngüsü sonrası) BCLC evre B hastaya da sorafenib önerilmelidir (102,103).

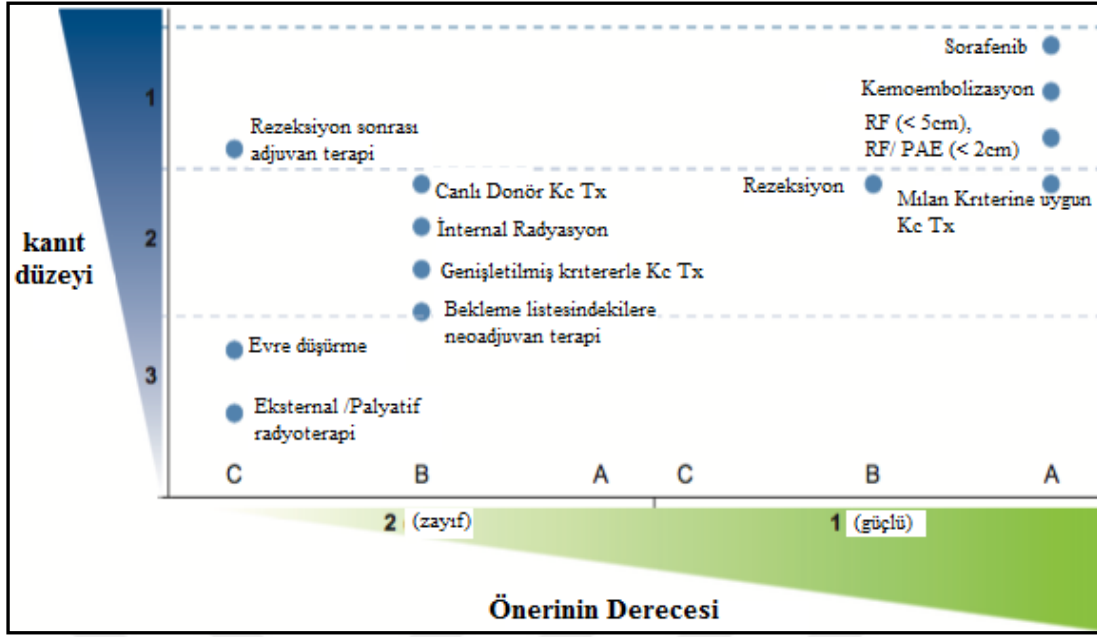
BCLC'nin geliştirilmesi: Bazı çalışmalar, BCLC evrelemesinin çalışmaların dizaynında ihtiyaçları tam olarak karşılamadığını belirtmektedir. Bu eleştiriler özellikle BCLC evre C için yoğunlaşmaktadır (104). Bu nedenle EASL (sağ kalımı 11 aydan 45 aya kadar raporlanan) evre B ve (sağ kalımı 5 aydan 11 aya kadar değişen aralıkta raporlanan) evre C hastalarının incelenmeyi hak ettiğini kabul etmektedir. Her evrede hastalar, karaciğer fonksiyonuna (Child-Pugh A / B veya asit), prognostik moleküler biyobelirteç veya prognostik değişkenlerine (ECOG, kanser invazyon durumu) göre ileri alt sınıflandırma için araştırılmalıdır.

1.7. Tedavi (EASL Tedavi Kılavuzu)

Tedavi şeması BCLC evrelemesine göre şekillendirilmiştir.

Onkolojide tedavilerin yararı randomize kontrollü çalışma ve metaanalizlerle değerlendirilmek zorundadır. Randomize olmayan klinik çalışma ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen sonuçlar daha az değerlidir. Dünyada yüksek prevalansa sahip diğer kanserlerin (akciğer, meme, kolorektal, mide gibi) aksine bazı medikal girişimler HSK'da direk denenmiştir. Sonuç olarak HSK'da uygulanan bazı girişimlerin kanıt düzeyi dünyada prevalansı yüksek diğer kanserlerin çok gerisinde kalmıştır. HSK'da uygulanan tedavilerin kanıt düzeyi ve önerilerin "grade"e göre öneri gücü Şekil 1.2'de özetlenmiştir. Prensip olarak, farklı tedavi stratejilerinin seçimi yönünden öneriler, ulaşılabilir girişimlerin potansiyel yararına göre kanıta dayalı olarak oluşturulmuştur.

HSK'da multidisipliner yaklaşımı oluşturan hepatolog, cerrah, onkolog, radyolog, girişimsel radyolog, patolog ve araştırmacılar EASL kılavuzunu uygulamaları için teşvik edilmelidir. Stratejik öneriler, lokal uygulamalara ve/veya ekip kapasitesine ve maliyet etkinliğe göre uyarlanmalıdır.



Şekil 1.2. EASL-EORTIC kılavuzunun tedavi önerilerinin kanıt düzeyi ve gücü.*

* Kılavuzdan alınmıştır.

1.7.1. Rezeksiyon

HSK tedavisinde cerrahi tedavi temeldir. İyi seçilmiş hastalarda rezeksiyon ve transplantasyon en iyi sonuçlara (5 yıllık sağ kalım %60-80) ulaşmakta olup, erken tümörlerde tedavi amaçlı ilk seçenektir (105,106). Rezeksiyon, sirozu olmayan HSK'da (Batıda %5, Asya'da %40) (107,108) tercih edilip hayatı tehdit eden komplikasyon oranı düşük, kabul edilebilir sonuçlara sahiptir (5 yıllık sağ kalım %30-50). Sirotik hastada rezeksiyon standartları beklenen sağ kalım oranı %60 olması, perioperatif mortalitesi %2-3 ve kan transfüzyonu ihtiyacı %10'dan az olması şeklinde tanımlanmıştır (91,109-112). Aslında 1980'lerde %15 olan perioperatif mortalite daha komplike işlemlerin daha ileri merkezlerde yapılması ile günümüzde %3-5'e kadar gerilemiştir. Bazı merkezler perioperatif mortaliteyi sıfır olarak raporlamışlardır (113,114). Kan kaybı, tedavi başarısı ile ilişkili olup, hem karaciğer rezervi iyi olan hasta seçimi hem de rezeksiyon sırasında aralıklı akım oklüzyonu ile kontrol altına alınabilir. Bu günlerde rezeksiyon için hasta seçimi güncellenerek hem cerrahi teknik -rezeksiyon öncesi görüntüleme planlaması, ultrasonla diseksiyon, aralıklı Pringle manevrası, düşük santral venöz basıncı sağlanması gibi- hem de erken postoperatif yönetim iyileştirilmiştir. Bu stratejiler sayesinde son iki dekatta kan transfüzyon oranları %80-90'dan %10'a gerilemiştir

(114). Ayrıca, Couinaud'un onkolojik prensiplere dayanarak geliştirdiği cerrahi anatomik rezeksiyon sayesinde erken rekürrenste ılımlı düşüş sağlanmıştır (115). İki santimetre cerrahi sınırlı anatomik rezeksiyonlar bir santim ve altı anatomik rezeksiyonlara göre daha iyi sağ kalıma sahip olup (116), sadece geride kalan karaciğer volümü yeterli fonksiyona sahip olan hastalara uygulanması önerilmiştir. Anatomik rezeksiyon ile daha iyi sonuçları bağdaştıran retrospektif çalışmalar, iyi karaciğer rezervli hastalara geniş girişimsel uygulamalar yapılması nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır. Tümör karakteristiklerine (tümör çapı, santral ya da periferik yerleşim, infiltre olması yerine soliter geniş HSK olması gibi) ve hastaya göre tedavinin bireyselleştirilmesi için yeterli hepatik rezervin korunmasına yönelik cerrahi uygulanımına dikkat edilmelidir. İdeal hasta seçimi, karaciğer fonksiyon rezervinin ve tümör yayılımının iyi değerlendirilmesiyle mümkündür. Karaciğer fonksiyonu değerlendirmesi Child-Pugh sınıflamasından daha iyi olan 15. dk'da indosiyanin yeşili retansiyon hızı (117) veya 10 mmHg ve üzeri olmasıyla direk portal hipertansiyonu gösteren (118) hepatik venöz basınç gradiyenti (HVBG) ölçümüne ilerlemiştir. Rezeksiyon yapılan hastalarda portal hipertansiyonunun prognostik faktör olduğu, Asya kaynaklı çalışmalar tarafından gösterilmiştir (119). Portal hipertansiyon değerlendirilmesine alternatif splenomegali ilişkili $<100.000/\text{mm}^3$ trombositopenidir. Sadece dalak boyutu portal hipertansiyonu değerlendirmede klinik parametre olarak yetersizdir (120). Rezekte HSK olgularında trombosit sayısı sağ kalımı etkileyen bağımsız prediktör olarak raporlanmıştır (121). Bu bağlamda portal hipertansiyonun her ögesi (HVBG, özefagus varisi, splenomegali, trombosit sayısı) cerrahi öncesi yaygın olarak değerlendirilse de trombosit sayısı en kolay ulaşılabilir parametre olarak durmaktadır. Pratikte HVBG 10 mmHg altı veya portal hipertansiyon eşdeğeri bulguları (özafagus varisi veya splenomegali ile beraber trombositopeni $<100.000/\text{mm}^3$) olmayan hastaların seçimi rezeksiyon oranının %10'dan daha az olmasına neden olmaktadır (65). MELD skoru ≤ 10 ile bu restriktif durumun genişletilmesi için sağ kalım sonlanımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (121). Bazı gruplar major rezeksiyon planlanan hastalarda rezidüel karaciğer hacmini arttırmak için rezeksiyon olacak bölümü besleyen portal ven dallarını perioperatif embolize (POE) etmektedir (112,122). Bu yaklaşım %10-20 komplikasyon oranına ve sirotik hastalarda %1 ciddi portal hipertansiyon

oluşumuna neden olmaktadır (123). Yine de sirozlu HSK olgularında POE'nin etkinliği henüz geniş kontrollü çalışmalarla test edilmemiştir. Artan sayıda çalışmalar daha az karaciğer yetmezliği yapması amacı ile laparoskopik video-asiste hepatik rezeksiyonun invaziv olamayan yöntem olarak açık yaklaşımlara göre tercih edildiğini belirtmektedir. Mevcut pratiği değiştirmesi için spesifik tümör yerleşimlerinde olumlu sonuçlar raporlanan bu durumun (113), geleneksel laparoskopik rezeksiyonla karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Karaciğer fonksiyon kapasitesine göre uygun seçilmiş hastalarda sağ kalım için ana prediktörler; tümör çapı, tümör sayısı, mikrosatellit varlığı ve vasküler invazyondur (105). Tümör yayılımı son nesil BT ya da MRI ile değerlendirilmelidir. İntraoperatif ultrason (İOUSG) 0,5 - 1 cm arası nodülleri yakalama olanağı sağlar ve başka nodüllerin varlığını belirlemede standart olarak değerlendirilmekte ve anatomik rezeksiyona yön vermektedir (124). Japon ulusal sağkalım verileri binlerce hastadan oluşan serilerde 2 cm altı tümör çapını sağ kalımda bağımsız prediktör olarak raporlamıştır (125). Beş yıllık sağ kalım oranları tümörü 2 cm ve 2 cm'den küçük olan HSK'da %66, tümör boyutu 2-5 cm arası olan HSK'da %52, 5 cm'den büyük olanlarda %37'dir. Multinodülerite de sağ kalımı etkilemekte olup beş yıllık sağ kalım tek tümör rezeksiyonlularda %57, üç ve üzeri tümörlülerde %26'dır. Son dönemlerde bazı merkezlerde transplantasyona uygun olmayan, MILAN kriterlerini dolduran (en fazla üç tümör ve ≤ 3 cm), multiple tümörlü, rezeksiyon yapılan hastalarda sağ kalım oranlarının %50'nin üstünde olduğunu raporlamışlardır (109-111). Raporlanan bu olumlu sonuçların kılavuza geçmesi için rezeksiyonla lokorejyonel tedavilerin kıyaslandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Vasküler invazyon, histolojik diferansiasyon ve ana nodülün derece ve çapıyla ilişkili olup rekürrens ve sağ kalımla ilişkilidir. Özellikle mikroskopik vasküler invazyon 2 cm tümörlerde %20, 2-5 cm arası tümörlerde %30-60, beş santim üzeri tümörlerde %60-90 oranında görülmektedir (105). Mikrovasküler invazyonun musküler damar duvarı tutulumu veya tümör sınırına 1 cm'den daha yakın olmasının prognozu etkileyen iki daha kötü parametre olduğu görülmüştür (125). Tek tümörlü ve rezeksiyon yapılmış hastaların sağ kalım sonuçları vasküler invazyonu olmayanlarda ortalama 87 ay, mikrovasküler invazyonu olanlarda ortalama 38-71 ay, makrovasküler

invazyonlularda ise ortalama 8-12 ay arasında değişmektedir. Bu sınıflamanın ileri validasyon çalışmalarına ihtiyacı vardır (125).

1.7.1.1. Rekürrensi önlemek için adjuvan tedaviler

De novo gelişimle veya intra hepatik metastaz olarak beş yılda %70 olguda tümör rekürrensi gözlenmektedir (93,109-111,115-127). Bu oluşumlar karşılaştırılmalı genomik hibridizasyon, hepatit B virüsün entegrasyon paterni, heterozigotizite kaybı kullanarak DNA parmak izi tespitine bakılarak ayırt edilebilir (128). Her iki oluşumun klinik tanımı henüz olmamakla birlikte iki sene, erken ve geç rekürrens ayırımında sınır kabul edilmiştir (119,129). Rekürrensi önlemek ve tedavi etmek için birçok strateji randomize çalışmalarda test edilmiştir. Neredeyse basılmış tüm randomize kontrollü çalışmalar Asya kaynaklıdır. İnterferon şimdiye kadar en sık araştırılan ilaçtır. Farklı metaanalizler adjuvant interferon tedavisinin etkisini araştırmıştır (114-116). On üç çalışmayı kapsayan bir analizde (9'u RKÇ) interferon ile rekürrensiz sağ kalımda anlamlı gelişme (3 yıllık RsS interferonda %54 iken plaseboda %30) görülmüştür (115). Farklı hasta gruplarının olduğu başka çalışmalarda da benzer sonuçlar raporlandı. İnterferon alan 150 hastadan oluşan ilk batı kaynaklı RKÇ'da, de novo geç rekürrensi önlemede pozitif, genelde ise negatif sonuçlara ulaşılsa da bu tedavi stratejisi ileri çalışmalarla desteklenmelidir (110). Eldeki veriler ışığında, belirgin hasta sayısının olmayışı ve kısmen çelişkili veriler nedeni ile EASL, adjuvan interferonu önermemektedir. İlginç bir şekilde, adjuvan interferon tedavisine yanıtı öngörmek için potansiyel belirteç olarak miR-26 tanımlanmıştır (130). Adjuvan temelli ileri çalışmalar hastaların tedavi yanıtını daha kesin kategorize etmek için bu moleküler belirteci kullanmalıdır. Test edilen diğer yaklaşımlar kemoterapi, kemoembolizasyon, internal radyasyon, immün terapiler ve retinoidlerdir. Adjuvan kemoembolizasyon ve kemoterapinin relapsı önlemek adına yararı yoktur (117). ¹³¹I-işaretli lipiodol ile internal radyasyon, küçük denemelerde ve kohort çalışmalarda pozitif etki göstermiştir (119,120). 150 hastadan oluşan bir çalışmada İnterlönkin-2 aracılı aktive edilmiş lenfositlerle immünterapide ilk rekürrens oranı düşmüştür (3 yıllık rekürrens %33 iken kontrol grubunda %48) (121). De novo tümörleri önlemede vitamin K2 ve retinoidlerde benzer yarar tanımlansa da, iki randomize kontrollü çalışma tarafından doğrulanmamıştır

(131,132). Güncel Cochrane derlemesine göre de adjuvan ve neoadjuvan protokollerin yararını göstermede 12 randomize kontrollü çalışmaya bakılmış ve 1000'den daha az hasta randomizasyonu ile de yeterli kanıt elde edilememiştir (133). Bu nedenle bu stratejilerin hiç biri klinik pratikte önerilmemektedir.

Kılavuzlar yayınlanmadan önce hata riski azaltılmış geniş çalışmalar yürütülmelidir (82). Bu çalışmaların sonlanım noktası rekürrens zamanı ya da tam sağ kalım olmalıdır. Tedavilerin etkisinin kanıtı olmayışı nedeniyle hastalar tedavi almayan gruba göre randomize edilmelidir. Hasta seçimi BCLC evreleme sistemine göre olmalı ve tümör çapı, tümör/satellit sayısı ve vasküler invazyona göre de randomizasyon öncesi hastalar sınıflandırılmalıdır. Bu araştırmaların doğası gereği çok merkezli çalışmalar gerekmektedir. İleri HSK olgularında sorafenib ile raporlanan pozitif sonuçlar adjuvant durumlar için uluslararası çalışma gerektirmektedir.

1.7.2. Karaciğer transplantasyonu

Küçük multinodüler tümörlü (≤ 3 cm, ≤ 3 adet) veya tek tümör ≤ 5 cm olan ve ileri karaciğer disfonksiyonlu hastalarda karaciğer transplantasyonu (KCTx) ilk tedavi seçeneğidir. Teorik olarak transplantasyon, tümör ve altta yatan siroz için kür sağlar. İki dekat öncesindeki geniş hasta seçim kriterleri, rekürrens (5 yıllık rekürrens %32-54) ve sağ kalım (5 yıllık sağ kalım $< \%40$) açısından zayıf sonuçlara sahip olsa da bu prosedür için en iyi adayların belirlenmesini sağlıyordu (134,135). Bunu takiben bazı öncü gruplar “optimal adaylar” seçerek 5 yıllık sağ kalımı %70, rekürrens oranını %15 altında raporladılar (93,136-139). Sonradan MILAN kriterleri olarak adlandırılan, tek tümör ≤ 5 cm veya en fazla 3 tümör, ≤ 3 cm, köşetaşı bir taslak olarak kabul edildi (136). Bu kriterlerin akabinde ve modern standartların ışığında perioperatif mortalite ve 1 ile 5 yıllık mortalite oranları %3, $\leq \%10$ ve $\leq \%30$ oldu.

17.780 hasta ve 15 yıllık takipten oluşan 90 çalışmanın sistematik analizine göre MILAN kriterinin karaciğer transplantı sonucunu etkileyen bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür (106). MILAN kriterlerini taşıyan hastaların 5 yıllık sağ kalımları (%65-78) Avrupa (ELTR) ve Amerika (OPTN) kayıtlarına göre HSK olmayan hastalar ile benzer bulunmuştur (106,140,141). ELTR raporuna göre,

12.000'den fazla hastayı kapsayan veride, on yıllık sağ kalım %50 civarındır (140). Bu başarı nedeniyle MILAN kriteri BCLC evreleme sistemine entegre edilmiş (81,82) ve Amerika Ulusal Organ Nakli Birimince (UNOS) de nakil öncesi evrelemede kabul edilmiştir (142). Karaciğer naklinin HSK tedavisindeki temel engeli donör kısıtlılığıdır. Uzamış bekleme süresi nedeniyle %20 hasta listeden çıkmak zorunda kalmakta, bu nedenle tedavi amaçlı yaklaşımı tehlikeye atmaktadır (93,143).

HSK'lı hastaların transplantı konusunda dört içerik EASL'da belirlenmiştir:

1- Öncelik tanıma ve listeden çıkarma politikası; 2- Bekleme sırasında neoadjuvan tedaviler; 3- Transplant için kriterleri genişletme ve evre düşürme; ve 4- Canlı donör karaciğer transplantasyonu. Raporlanan “Ulusal Karaciğer Transplantasyonu Mutabakat Konferansı” mevcut kılavuzun tamamlanmasına etkili olmuştur (142).

1.7.2.1. Öncelik belirleme ve listeden çıkarma politikası

UNOS, transplant listesinde bekleyenlerin önceliğini belirlemek için son dönem karaciğer hastalığı olan olguların 3 aylık sağ kalımı öngörülerek oluşturulan (144) MELD skorunu geliştirmiştir (145). MELD'in HSK'lı hastaların listeden çıkarılma oranını öngörmedeki yetersizliğinden ötürü önceki dönemde skoru 24 (tek <2 cm) ile 29 (tek 2-5 cm arası ve ya üç nodül her biri ≤ 3 cm) puan arasında değişen hastalara yeni öncelik skoru atanmış, bu hastalar yeni dönemde sıfır ya da 22 puana ulaşmıştır. Öncelik belirleme politikalarını oluştururken temel zorluk, riskli hastaların (bazı çalışmalarda multinodüler tümörlü, neoadjuvan tedavilerin başarısız olduğu veya serum AFP değeri > 200 ng/ml olan yada stabil şekilde aylık >15 ng/ml artış gösteren hastalar olarak tanımlanan) listeden çıkarılma tanımıdır (146). Bunun tam tersine, en azından rekürrens oluncaya kadar gereksiz transplanttan kaçınmak için UNOS-T1 tümörlü (tek, <2 cm), hastalar transplant dışı alternatif tedavilerden yarar görebilir (147). Düşük riskli popülasyonda “kurtarma transplantasyonu”nu destekleyen stratejiler lokal donör varlığı ve bekleme süresinden etkilenmekte olup odağı sağ kalım yararı ve tedavi amaçlı analiz olan prospektif çalışmalarla incelenmelidir. Benzer şekilde, patolojik olarak yüksek riskte rekürrense sahip rezeksiyon yapılmış hastaların transplant listesine alınması önerilir (148). Bekleme süresi dünya çapında değişken olduğundan bu değişkenler göz önüne alınarak

öncelik belirlenmesinin uyarlanması önerilir. Listedeki çıkarılma politikası hakkında az bilgi vardır. EASL, bekleme sırasında HSK'sı MILAN kriterlerine göre progrese olan hastaları listede askıya almayı ve onlar için neoadjuvan tedavilerin araştırılmasını önerir. Makrovasküler invazyonu ve karaciğer dışı yayılımı gelişen olguların liste dışı bırakılması önerilir.

1.7.2.2. Bekleme listesindeyken neoadjuvan tedaviler

Birçok merkez tümör progresyonunu önlemek için bekleme listesindeki hastalara adjuvan tedavi uygulamaktadır. Güvenilir veri sağlayan randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle lokal ablasyon yada kemoembolizasyonun potansiyel yararını savunan çalışmalar gözlemsel çalışmalar yada maliyet-etkinlik analizleridir. Neoadjuvan tedavileri değerlendiren temel çalışmalar olan vaka serileri, vaka-kontrol çalışmaları ve kohort çalışmalar (149,150), RFA'nın (%12-55) TAKE'ye (%22-29) göre daha yüksek oranda tam nekroz sağladığını göstermiştir (151-153). Bu tedavilerin listeden çıkarılma oranı, rekürrens ve sağ kalım üzerine etkileri sadece randomize olmayan çalışmalarla tahmin edilmektedir. İlk çalışmalar ilk bir yıllık listeden çıkarılma oranlarını tahmini %15-30 olarak raporlamışlardır (93,108). Raporlanan vaka serilerine ve kohort çalışmalarına bakıldığında bazı araştırmalar tedavinin listeden çıkma oranını %0-%25 arasında düşürme etkisi olduğunu belirtmişlerdir (147,149). Kontrolsüz bir şekilde bekleme listesindeki hastalara tedavi verilmesinin transplant sonrası sağ kalıma etkisini tahmin etmek zordur. Ufuk açan bir çalışma (151), tedavi alanlarla almayanların benzer sağ kalıma sahip olduğunu belirtmiştir (152,153). Tam tersine, Markov'un maliyet-etkinlik analizinde ise bekleme süresi 6 ayı aşanlara neoadjuvan tedavi vermenin yararlı olduğu vurgulanmıştır (154). Bekleme listesindeki UNOS-T2 hastalara sorafenib kullanımı şimdiye kadar yayınlanan maliyet etkinlik ve küçük pilot çalışmalara bakılarak önerilmemektedir (155,156). Lokorejyonel yada moleküler tedavilerin hasta sonuçları üzerine gerçek etkileri ve beklenen yaşam süresine katkısı belirsizdir. Bu nedenle, var olan kanıtlar ışığında, bekleme listesindeki hastalara lokal ablatif tedavi önerilmektedir ve eğer transplant için bekleme süresinin 6 ayı aşması öngörülüyorsa ikinci seçenek olarak kemoembolizasyon önerilmektedir.

1.7.2.3. Karaciğer transplantasyonu için endikasyon genişletilmesi ve evre düşürücü tedaviler

MILAN'ın ötesinde genişletme kriterleri ve MILAN'da evre düşürücü tedaviler kapsamlı araştırılmıştır. Özetle yeni bir genişletme kriterinin geliştirilmesi için sağlam verilere ihtiyaç vardır. Yeni kriterler tüm transplant programlarına etki eden ve herhangi bir değişimi desteklemek için gereken verileri kusursuz olmalıdır. Ek olarak, karaciğer transplant listesinde bekleyen, HSK olmayan vakaları da kapsamalıdır. Günümüzde listedeki hastaların %5-10'unu kapsayan (143,157) UCSF kriterlerine genişleme (tek nodül ≤ 6.5 cm veya 2-3 nodül ≤ 4.5 cm ve total tümör çapı ≤ 8 cm), patoloji bakışına sahip “yediye kadar” (en büyük tümör çapının ve toplam tümör sayısının yedi olması) kriterlerine meydan okumuştur (158). Bu patoloji temelli önerinin geçerliliği günümüzde birbirinden bağımsız vaka serilerince kanıtlandı (159). Mevcut kriterlerin dışında kalan ancak genişletilmiş kriter özelliklerini taşıyan hastaların sağ kalımı ve transplant listesinden çıkma oranlarını içeren spesifik veri olmayışı kafa karıştırmaktadır. MILAN kriterlerine meydan okuyan diğer çalışmalar hasta seçimini en uygun hale getirmek için farklı algoritmalar önermektedirler. Buna karşın, mikrovasküler invazyon varlığında 5 yıllık sonuç öngörümü %40-70 arasında değişmektedir. Bu nedenle bu kriterlere adapte olmadan önce vasküler invazyonu gösteren preoperatif belirteçlere ihtiyaç vardır. Tümör çapı ve nodülleri irdeleyen bir metaanalizde, tümör çapı sınır değeri 10 cm ve üzeri alındığında ölüm riskinin dört kat arttığı görülmüşken (160), diğer çalışmalarda tümör hacmi ve AFP düzeyi birlikteliğinin en iyi strateji olduğu gösterilmiştir (146,161). Kromozomal kararsızlığı yansıtan allel dengesizliği gibi moleküler belirteçler transplant sonrası rekürrensi öngörmede kullanılmıştır (162). Mevcut kanıtların gücüne bakıldığında, araştırma amacı dışında transplant uygunluğu için genişletme kriterleri önerilmemektedir.

Evre düşürücü tedavilere bakıldığında tedavi alan, sürekli ve düzgün takip edilmiş hastaları içeren tek bir RKÇ, geniş vaka-kontrol çalışması ya da iyi dizayn edilmiş kohort çalışması bulunmamaktadır. Küçük bir prospektif çalışmada karaciğere sınırlı hastalığı olan, RFA ya da kemoembolizasyonla MILAN evresi düşürülmüş hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları MILAN kriteri içinde kalanlarla benzer bulunmuştur (142). Karaciğere sınırlı hastalığı olan ve transplant bekleme

listesindeyken MILAN kriterleri progrese olan hastalar için özel yaklaşım gerektiği konusunda EASL paneli hemfikirdir. Bahsedilen bu özel durumdaki hastalara lokal ablasyon veya kemoembolizasyon ile evre düşürücü tedavi verilinceye dek en az 3 ay listedeki yerinin değiştirilmemesi önerilir.

1.7.2.4. Canlı donör karaciğer transplantasyonu

Canlı donör karaciğer transplantasyonu (CDKT) donörün sağ hepatik lobu kullanılarak kadaverik karaciğer nakline alternatif olmuştur (163,164). 2000’li yıllarda büyük coşkuyla karşılanan CDKT’nin nakilli HSK olgularının büyük çoğunluğunu oluşturacağı tahmin edilmekteydi (165). Maalesef, sağlıklı donörde hayatı tehdit eden komplikasyonlar ($\approx$ %2) ve ölüm riski nedeniyle (%0,3) transplant camiasındaki ilgi azaldı (166-168). Günümüzde, canlı vericili böbrek naklinden (olguların %40’ı) daha az olmak üzere CDKT, tüm erişkin karaciğer transplantlarının %5’inden azını oluşturmaktadır (168). Hem donör hem de alıcı için risk–yarar durumunun göz önüne alınmasına “çift denge” denmektedir (142,169,170). Prosedürün karmaşıklığı nedeniyle CDKT tedavisi hepatik cerrahi ve transplantasyon konusunda mükemmel olan merkezlerle sınırlandırılmalıdır.

CDKT ile kadaverik KT sonuçları tartışmalıdır. Kimi çalışmalar CDKT’nin yüksek rekürrens riski ile ilişkili olduğunu belirtse de bu henüz kanıtlanmamıştır (171,172). Maliyet-etkinlik çalışmaları, HSK’lı hastaların bekleme süresi 7 ayı aşacaksa CDKT’nin tercih edilebilir olduğunu belirtmekte (170) olup, bu görüş EASL tarafından da benimsenmiştir. Bazı yazarlar potansiyel agresif tümörlü vakalara, transplantasyon yapmaktan sakınmak adına, transplant öncesi 3 ay izlem önerse de bunun ileri araştırmalarla incelenmesi gerekmektedir (172,173). CDKT, öncelik politikalarından bağımsız ve ödenek gerektirmeyen durumu nedeniyle HSK hastalarında endikasyon genişletme çalışmaları için ideal gösterilmiştir (174). EASL paneli, araştırma çalışmaları dışında, CDTK’yı herhangi bir genişletme kriteri içinde önermemektedir.

1.7.3. Lokal ablasyon

Lokal ablasyon, cerrahi tedaviye uygun olmayan erken evre hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir. Geçen 25 yılda, kimyasal ve termal tümör destrüksiyonu yapan birçok metot geliştirilmiş ve klinik olarak test edilmiştir

(175). Perkutanöz alkol enjeksiyonu (PAE) olan ilk teknik, hücrel dehidratasyon, protein denaturasyonu ve küçük tümör damarlarının kimyasal oklüzyonuyla lezyonda koagülasyon nekrozuna neden olmaktadır. Akabinde, hipertermik (radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MDA) ve laser ablasyonu içeren, dokuyu 60 - 100°C ısıtan yöntemler) veya kriyoablasyon (dokuyu -20°C ve -60°C donduran) olarak sınıflanan termal ablatif tedaviler meydana çıkmıştır. Kimi örnekler laparoskopik ablasyonu önerse de birçok yaklaşım perkutanöz olarak uygulanmıştır. PAE, <2 cm tümörlerde %90, 2-3 cm arası tümörlerde %70, 3-5 cm arası tümörlerde %50 tam nekroz oranlarıyla HSK tedavisinde iyi yapılandırılmış bir tedavidir (175-177). Etanol difüzyonunun intratümöral fibrotik septa ve/veya tümör kapsülü tarafından engellendiği düşünülmüştür. Bu durum, PAE'nin 2 cm'den büyük tümörlerdeki küratif yetisini sınırlamaktadır. Tek oturumlu PAE için belirli bir cihazın (üç geri çekilebilir sivri ucu olan çok yönlü iğne) yakın zamanda piyasaya sürülmesi 4 cm'den küçük tümörlerde %80-90 oranında sürekli yanıt oranı ile sonuçlanmıştır (178). Child-Pugh A sirozlu ve erken evre tümörlerde PAE ile tedavinin 5 yıllık sağ kalım oranı %47-53 olarak bulunmuştur (179,180). PAE'nun majör sınırlılığı 3 cm'i aşan tümörlerde %43'lere varan yüksek lokal rekürrens oranıdır (181). Diğer kimyasal ablasyon teknik olan perkutanöz asetik asit enjeksiyonu (PAAE) PAE'nuna üstünlük sağlamamıştır (182).

HSK'nın lokal ablasyonunda PAE'nuna alternatif olarak en çok RFA değerlendirilmiştir. Peritümöral dokuda güvenlik çemberi oluşturarak koagülasyon nekrozunu tetikleyen RF ablasyon, küçük satellitleri atlayabilmektedir. Önceki çalışmalarla benzer olarak, RFA'nın kıyaslanabilir antitümöral etkiyi yaratabilmesi için bir kaç seanslık uygulamaya ihtiyacı vardır. Erken evre HSK tedavisinde RFA ve PAE'nunu kıyaslayan beş RKÇ vardır. Bu çalışmalar daha iyi hastalık lokal kontrolü nedeniyle (iki yıllık lokal rekürrens oranı: %2-18 ve %11-45) RFA'yı PAE'ye üstün bulmuşlardır (183-187). RFA'nın sağ kalım üzerine etkisini değerlendirmek tartışmalıdır. 232 hastadan oluşan bir Japon çalışmada sağ kalım açısından RFA, PAE'ye göre daha olumlu bulunmuşken (184), iki Avrupa kökenli RKÇ'da sağ kalım açısından fark bulunmamıştır (186,187). Aynı grubun iki santimden büyük tümörlerde sağ kalım avantajını irdelleyen subgroup analizinde RFA, her iki yöntemden (PAE ve PAAE) daha üstün bulunmuştur (183,185). Perkutanöz

ablasyonla tedavi edilen erken evre HSK hastalarında uzun dönem sağ kalım bir çok farklı müdahaleden etkilenmekte olup, hastaların büyük kısmında tedaviyi takip eden 5 yıl içinde intrahepatik nodül rekürrensini geliştirdiği ve ek tedavi gerektirdiği görülmüştür. Yine de iki santimden büyük tümörlerde sağ kalımı inceleyen, tümü RKÇ'lerden oluşmuş üç bağımsız metaanaliz RFA'nın PAE'ya üstün olduğunu göstermiştir (188-190). Temel çekince, RFA'nın (%4: %95 CI, %1.8-6.4) PAE'ye (%2,7: %95 CI, %0.4-5.1) göre daha yüksek majör komplikasyon oranına sahip olmasıdır (190,191). Raporlanmış veriler ışığında, RFA ile tedavi edilmiş HSK'da elde edilmiş en iyi sonuç beş yıllık sağ kalımın çok seçkin adaylarda bile (192) %40-70 olmasıdır (193,194). En iyi sonuçlar genelde 2 santimden küçük, tek tümörlü, Child-Pugh A hastalarda raporlanmıştır (90,94). Sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler: ilk tedaviye yanıt, Child-Pugh skoru, nodüllerin çapı ve sayısı ile bazal sAFP düzeyidir. Bu nedenle cerrahiye uygunsuz, küçük tümörlü, Child-Pugh A hastalar (aslında tedaviye tam yanıt beklenenler) RFA için ideal adaylardır. RFA tedavisi için yerleşimi zor bölgeler olan yaklaşık %10-15 tümöre PAE uygulanabilir (195). Tümör boyutu büyük (3-5 cm), multipl tümörlü (3 tümör, <3 cm) ve ileri karaciğer yetmezlikli (Child-Pugh B) hastaların tedavisinde her iki tekniğin kombinasyonu bireysel temelde mantıklı olabilir. Bu tedaviler iyi sonuçlar sağlasa da ilk seçenek olarak uygulandıklarında bile cerrahi tedavilerin yanıt oranları ve sonuçları ile kıyaslanamazlar (196). Küçük, tek nodül HSK'lı hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak RFA ya da rezeksiyon kıyası açık uçlu sorudur. Bu konuda birbirine zıt iki RKÇ yayınlanmıştır (197,198). İlki sonuçlar arasında fark bulamazken, ikinci çalışma cerrahi rezeksiyonu sağ kalım açısından avantajlı bulmuştur. Kontrolsüz araştırmalar BCLC evre 0 hastalarda rezeksiyon ve RFA için benzer sonuçlar raporlamışlardır (90). İleri çalışmalar, mevcut çalışmaların sağlam veri olmasını önleyen metodolojik sorunları aşmalıdır. Ek olarak, cerrahi rezeksiyon sonrası neoplastik dokunun tam çıkarılması (R0) yaygın olmasına karşın RFA ile ablate edilmiş tümörün patolojik analizi dikkate alınarak, bazı durumlarda devam etme endikasyonu ihtiyacı vurgulanmıştır. Üç santimden büyük tümörlerde ablasyon yapılan alanda perfüzyon aracılı ısı kaybı nedeniyle komplet tümör nekrozu %50'den azdır (199). Ayrıca subkapsüler yerleşimli veya safra kesesi ile ilişkili HSK tümörlerinde inkomplet ablasyon (200) veya majör komplikasyon riski yüksektir

(156,201,202). Bu nedenle bu durumda erken evre (BCLC evre A) HSK da ilk tedavi olarak rezeksiyon yerine RFA'yı destekleyen veri yoktur.

1.7.3.1. Lokal ablasyonda araştırılan tedaviler

HSK lokal ablasyonunda mikrodalga ablasyon, laser ablasyon ve kriyoablasyon önerilmiştir. Tümöre komşu damarları daha az etkilemesi nedeniyle mikrodalga ablasyon RFA'dan üstündür. İlk çalışmalar küçük hacimli koagülasyon yapması nedeniyle kısıtlı olup (203) varolan tek RKÇ'da RFA ile kıyaslanmasında performansının altında değerlendirilmesine sebep olmuştur (204). Yeni aletler test aşamasındadır. Şimdiye kadar kriyoablasyonla ilgili hiç bir RKÇ bulunmamaktadır. Çok merkezli retrospektif bir analizde 432 cerrahi tedavi uygunsuz, erken evre HSK hastanın 5 yıllık sağ kalımı %34 (hastaların %41'i Child–Pugh evre A) raporlanmıştır (205). Kriyoablasyon uygulanımı sınırlı olup hiç RKÇ bulunmamaktadır (206). Kriyoablasyon sonrası, kısmen “kriyoşok”la oluşan ciddi koagülopati, dissemine intravasküler koagülasyon ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan hayatı tehlikeye atan durum nedeni ile komplikasyon oranı göz ardı edilebilir değildir.

Kimyasal ya da termal olmayan ablasyon teknikleri henüz klinik araştırma altındadır. Dönüşümsüz elektroporasyon, prelinik olumlu sonuçlardan sonra klinik değerlendirme aşamasındadır (207). HIFU küçük tümörlü hasta gruplarına yeni yaklaşım olarak raporlansa da RKÇ yoktur (208). İntravenöz uygulanım sonrası ışık emen diodlarla HSK'da talaporfin sodyumu aktive eden ışıkla aktive edilmiş ilaç tedavisi faz 3 çalışma halindedir (209).

1.7.4. Kemoembolizasyon ve transkatater tedaviler

Kemoembolizasyon (TAKE), rezeksiyona uygun olmayan HSK'da primer tedavi olarak en yaygın kullanılan yöntemdir (92,99,196) ve orta evre hastalar için ilk tedavi olarak önerilir (82,96). HSK progresyonu boyunca yoğun anjiojenik aktivite sergiler. TAKE'nin mantığı, sitotoksik ajanın intraarteryel infüzyonu sonrası tümörü besleyen kan damarlarının embolizasyonunun güçlü sitotoksik ve iskemik etkiye sahip olmasıdır. TAKE, kemolipiodolizasyon (lipiodol ile karıştırılmış kemoterapi emülsiyonunun verilmesi), herhangi bir kemoteropatik verilmeyen sade

transkatater embolizasyon (TAE) ve herhangi bir embolizasyon yapılmayan intraarteryel kemoterapiyle karıştırılmamalıdır.

1.7.4.1. Konvansiyonel kemoembolizasyon (TAKE)

Bu prosedür transkatater yoldan lipiodolle emülsifiye edilmiş kemoterapinin verilmesini takiben embolik ajanlarla vasküler akımın yavaşlatılması kombinasyonunu içerir. Kemoembolizasyon %15-55 hastada parsiyel yanıt oluşumuna ve tümör progresyonu ile makrovasküler invazyon gelişiminde belirgin gecikmeye neden olmuştur. TAE ya da kemoembolizasyonun sağ kalıma faydası bir kaç RKC'nin konusu olmuş olsa da sonuçları çelişkilidir (210-216). Sağ kalıma yararı iki çalışmada ele alınmış olup birinde tedaviye yanıt, sağ kalım üzerine bağımsız prediktör olarak raporlanmıştır (216). Toplamda 516 hastayı içeren yedi RKC'nin metaanalizinde, embolizasyon / kemoembolizasyonun kontrol grubuna göre sağ kalıma faydası olduğu görülmüştür (96). Duyarlılık çalışmalarının dört tanesinde sisplatin veya doksorubisin ile kemoembolizasyonun anlamlı yararı bulunurken, üç çalışmada ise tek başına embolizasyonun faydası görülmemiştir (96). Orta evre HSK grubunda beklenen ortalama sağ kalım 16 ay civarı iken, kemoembolizasyon sonrası ortalama sağ kalım 20 aydır. Bu araştırmaların sonucu olarak TAKE, BCLC evrelemede orta evrede (karaciğer dışı yayılımı, vasküler invazyonu veya kanser ilişkili semptomu olmayan multinodüler HSK'lı hastalar) olan hastaların tedavisinde standart olarak kabul edilmiştir. Günümüzde Cochrane araştırmacılarının bir metaanalizinde TAKE'nin faydasına itiraz edilmiştir (217). Uygunsuz kontrol grupları veya zayıf sonuca yol açan uygunsuz hedef popülasyonları gibi birçok yanlı durum içermesi nedeniyle çalışmanın etkisi düşüktür. Lokal ablasyon tedaviler veya sistemik terapiler ile TAKE kombinasyonunun yararı araştırma halindedir. Kemoembolizasyonun faydaları, tedaviyle indüklenen karaciğer yetmezliği nedeni ile azımsanmamalıdır. Eğer hasta seçimi yerinde yapılırsa beklenen tedavi ilişkili ölüm %2'den azdır. En uygun hastalar karaciğer fonksiyonu korunmuş, asemptomatik multinodüler tümörlü, vasküler invazyonu ya da karaciğer dışı yayılımı olmayan hastalardır (216,218). Kemoembolizasyon için majör kontrendikasyonlar herhangi bir tip makroskopik vasküler invazyon veya karaciğer dışı yayılımdır. Bir çalışmanın portal ven invazyonuyla gelen hastalarla sınırlı altgrup analizinde de aynı şekilde fayda

sağlamadığı görülmüştür (215). Dikkatli hasta seçiminin önemli bir birleşeni de karaciğer fonksiyon rezervidir. İskemik saldırı ciddi yan etkilere neden olacağından dekompanse karaciğeri olan ya da ileri karaciğer yetmezlikli hastalar dışlanmalı, karaciğer fonksiyonu korunmuş (çoğunlukla Child-Pugh A ya da asitsiz B) hastalar seçilmelidir (212). Yılda 3-4 kez uygulanması ve doksurubisin veya sisplatinin standart kemoterapi olarak önerilmesine rağmen en iyi kemoterapötik ajan ya da yeniden tedavi stratejisini gösteren kanıt yoktur. Her iki ayda bir TAKE yapılması gibi daha yoğun yaklaşımlar, azımsanmayacak bir kısım hastada karaciğer yetmezliğine sebep olabilir (212). Tümör içermeyen dokunun iskemisini en düşük seviyede tutmak için süperselektif kemoembolizasyon önerilir.

1.7.4.2. İlaç kaplı boncuklarla kemoembolizasyon (TAKE-İKB)

İdeal TAKE, belirlenmiş tümör damarı obstrüksiyonu ile sağlanan tümör içi kemoterapötik ajanın en fazla dozda ve en uzun süre kalması, sistemik yan etkinin ise en az olmasıdır. Embolik mikroküreler, kemoterapötik ajanları bünyesinde biriktirme ve onları bir hafta boyunca kontrollü salma özelliğine sahiptir. Bu stratejinin ilacın lokal konsantrasyonunu arttırdığını, sistemik yan etkiyi ise azalttığını görülmüştür (100). TAKE ve TAKE-İKB'yi karşılaştıran randomize bir faz II çalışması, daha iyi antitümöral etkinin, anlamlı olmayan bir eğilimle ilişkili olarak, TAKE-İKB kolu için karaciğer toksisitesinde ve ilaca bağlı yan etkide önemli bir azalma bildirmiştir (219).

1.7.4.3. Radyoembolizasyon ve eksternal radyasyon

Radyoembolizasyon, iyodin-131 (I^{131}) işaretli lipiodol (314), Yttrium-90 (Y^{90}) içeren mikroküreler (220-222) veya hepatik artere verilen benzer radyoaktif ajanların infüzyonu olarak tanımlanır. HSK'nın hipervasküleritesi sayesinde intraarteryel verilen mikroküreler tercihen tümör ilişkili alana ulaşarak selektif yüksek enerji salınımı yapar ve tümöre düşük penetrasyonlu radyasyon verir. Kemoembolizasyon ve I^{131} ile internal radyasyonu karşılaştıran özgün tek bir RKÇ olup, ek başka çalışma yapılmamıştır (223). Günümüzde en popüler radyoembolizasyon tekniği β -yayan izotop olan Y^{90} kaplı mikrokürelerdir. Bu tedavi, ileri ekipman ve eğitilmiş girişimsel radyolog barındıran üçüncü basamak merkez gerektirmektedir. Prosedür öncesi ciddi akciğer şantı ve intestinal radyasyon yayılımı önlenmelidir. Y^{90} mikrokürelerinin

embolizan etkisi çok az olduğundan portal ven trombüslü hastalara da güvenle uygulanabilir (221). Uzun dönem sonuçları ele alan kohort çalışmaları ortalama sağ kalımı orta evre hastalarda 17.2 ay (220), ileri evre portal ven invazyonlu hastalarda ise 12 ay olarak raporlamıştır (221,222,224). Objektif yanıt oranları %35 ile 50 arasında değişmektedir (220-222). Hastaların %20'sinde karaciğer ilişkili toksisite, %3'ünde tedavi ilişkili ölüm raporlanmıştır (220). Raporlanan verilerin çokluğuna rağmen orta veya ileri evre hastalıkta Y⁹⁰ radyoembolizasyonla kemoembolizasyon veya sorafenibi karşılaştıran RKC bulunmamaktadır. Bu popülasyonda tedavi yararını karşılaştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.7.4.4. Diğer lokorejyonel tedaviler

Sirotik karaciğerin önceden radyasyon hepatiti olarak bilinen, radyasyon ilişkili karaciğer hastalığı ile sonuçlanan, radyasyon toleransının düşük olması nedeniyle HSK'da dış ışınli radyasyon terapisinin yeri sınırlıdır (225). Kontrolsüz bazı çalışmalarda dış üç boyutlu konformal radyoterapinin yararı test edilmiştir (226). Bu tedavileri HSK'nın primer tedavisinde önermek için bilimsel kanıt yoktur ve modern yaklaşımları test eden ileri çalışmalar teşvik edilmelidir.

1.7.5. Sistemik tedaviler

1.7.5.1. Moleküler patoloji ve tedavi hedefleri

Moleküler hedefli tedaviler kanser yönetimini değiştirmişlerdir. Yakın zamanda meme, kolorektal, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal kanser ve HSK'lı hastalar için 20'ye yakın moleküler hedefli tedavi onaylanmıştır (98,227). İleri evre HSK hastalarında bir multikinaz inhibitörü olan sorafenibin sağ kalıma yararı gösterilmiştir (102). Bu ilerleme, tedavide atılım yaratmış ve bu kompleks hastalıkta moleküler tedavilerin etkili olabileceğini göstermiştir. Moleküler hepatokarsinogenezisin daha iyi anlaşılması, yeni ajanların tanımlanması ve onkojenik süreç için kritiktir (228-230). Hepatokarsinogenezde patognomonik moleküler mekanizma ya da tek bir baskın yolak yoktur ve bu, neden tek ajanla HSK'da uzun dönem yanıt elde edilemeyeceğini açıklar. Sonuç olarak, ana yollardan birinin farklı seviyelerindeki sinyalleri inhibe etmek ya da aynı anda iki ve ya üç farklı yolu engellemek akla uygundur. Hepatokarsinogenez, çoklu sinyalleme

kaskatlarının hastalığın heterojen biyolojik portresine yol açan karmaşık, çok adımlı bir süreçtir (228-230). HSK'nın herhangi bir alt sınıfında büyüme ilişkisini tanımlayan herhangi bir onkojenik döngü tanımlanmamış olmasına rağmen, birçok sinyal yolağı tümör ilerlemesinde ve yayılmasında rol oynamıştır:

(1) Vascular growth factor (VEGF): Bu sinyal yolağı HSK anjiogenezisinin köşe taşı olup yüksek seviyede amplifikasyonlar tanımlanmıştır (231,232). VEGFR sinyal yolağı ya VEGF'yi direk hedefleyen monoklonal antikor bevacizumab ya da sorafenib, sunitinib, brivanib, linifanib, vatalinib, cediranib ve diğerleri gibi küçük moleküller tarafından hücre içi tirozin kinazı inhibe ederek hedeflenebilir. Diğer aktif anjiogjenik yollar Ang2 ve FGF sinyalleridir.

(2) Epidermal growth factor (EGF): HSK'da sıklıkla aşırı üretilmektedir (233). EGFR, ya monoklonal antikor olan setuksimab ya da erlotinib, gefitinib ya da lapatinib gibi intrasellüler tirozin kinazı inhibe eden küçük moleküller tarafından hedef alınabilir.

(3) Ras MAPK sinyal yolağı: Erken ve nerdeyse tüm ileri evre HSK'ların yarısında aktive olduğu gösterilmiştir (229,234). Bu yolağın aktivasyonu, ligandların aşırı ekspresyonuna ve proliferasyon ve diferansiasyonuna karışan c-Fos ve c-Jun gibi AP-1 ailesinin genlerinin transkripsiyonunu indükleyen tümör supresörlerinin promoterlarının hipermetile olmasına bağlıdır (235). HSK'da K-Ras mutasyonu nadirdir (<%5). Selektif Ras/ERK/MAPK inhibitörü geliştirilmemiştir ancak sorafenib ve regorafenib kaskatta kısmi blokaj sağlamıştır (236).

(4) PI3K/PTEN/Akt/mTOR yolağı: Bu yol hücre çoğalmasını, hücre döngüsünü ve apoptozu kontrol eder ve EGFR veya IGFR gibi çeşitli RTK'ların aktivasyonu ve tümör supresör PTEN'in inaktivasyonu ile aktive edilir. HSK'ların %40-50'sinde aktive edilir (237,238). MTOR'u (rapamisin, temsirolimus ve everolimus) inhibe eden birkaç bileşik, faz II ve III çalışmalarında test edilmiştir.

(5) HGF/c-MET yolağı: Karaciğer hasarından sonra hepatosit yenilenmesi için kritik olan c-MET reseptörü ve onun ligandı HGF'nin bozukluğu HSK'da sık görülen bir olaydır (239). Yine de hedefe yönelik terapideki rolleri daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.

(6) Insulin-like Growth Factor Receptor (IGFR) yolağı: IGF-1R ve IGF-II ekspresyonu HSK'da artarken IGFR-II, HSK'ların bir alt grubunda downregüledir (240,241). Birçok IGF-1R inhibitörü HSK'da erken klinik araştırma halindedir.

(7) Wnt/ β -Catenin yolağı: Bu yolak hepatokarsinogenez için çok önemlidir (228-230, 242-244). HSK'ların yaklaşık üçte biri, Wnt sinyal yolağının aktivasyonu ile sonuçlanan transkripsiyon faktörü β -katenin içindeki aktive mutasyonlara (231,242,243), Frizzled reseptörlerinin aşırı ekspresyonuna veya E-cadherin veya degradasyon kompleksi üyelerinin [GSK3B, AXIN, adenomatozis polipozis koli (APC) vb.] inaktivasyonuna sahiptir (244). Bu kasıtsız yol denilen yolu bloke eden yeni ajanlar erken klinik araştırma halindedir.

Ekstrinsik / intrinsik apoptotik yol, Hedgehog sinyali, JAK / STAT sinyali, TGF- β sinyali, Notch yolu, ubiquitin-proteazom yolu, nükleer faktör- κ B sinyali, hücre siklus kontrolü gibi ilave yollar ve bunların hedef tedavisi ile tümör mikro ortamındaki rolü daha fazla tanımlanmalıdır. Benzer şekilde, kısa süre önce tarif edilen ve hepatokarsinogenez ile ilgili oncoMIR'lerin moleküler hedef olarak potansiyel rolü klinik araştırmalarla doğrulanmalıdır (130,245).

1.7.5.2. Moleküler hedefli tedaviler

HSK, kemoterapi rezistan tümör olarak tanınmış olup onkolojide benzeri görülmemiş bir durum olarak 2007'ye kadar ileri evre hastalara sistemik ilaç tedavisi önerilmemiştir. Sorafenib, 30 yıllık araştırmadan sonra HSK'da ilk etkili sistemik tedavi olarak ortaya çıkmış ve günümüzde ileri evre hastalar için standart olmuştur (102). Bu çalışmadan sonra, yaklaşık 56 moleküler ajan, faz II ve faz III klinik çalışmalarda test edilmeye devam edilmekte olup (246), nihai sonuçları güncel tedavi önerilerine yol açabilir. EASL, HSK'da yeni moleküller ilaç gelişiminin, daha kişiselleştirilmiş ve tabakalaştırılmış bir tedaviyi yönlendirmek için onkojenik biyolojik belirteçlerin tanımına dayandırılmasını önermektedir.

1.7.5.2.1. Sorafenib

Bir oral multi-tirozin kinaz inhibitörü olan Sorafenib, ilerlemiş HSK'lı hastalarda hayatta kalma avantajı sergileyen ilk ve tek ilaç olarak kaldı. Etkinlik sinyali gösteren ilk faz II çalışmasının (247) ardından büyük çift kör plasebo kontrollü faz III araştırması gerçekleştirilerek pozitif sağkalım sonuçları elde edildi

(102). Bu araştırmada sorafenib kolu ortalama sağ kalımı, 7.9 ay olan plasebo grubundan ziyade, 10.7 aya kadar yükseltmiş olup (HR= 0.69; 95% CI, 0.55–0.87; p= 0.00058), görelı ölüm riskinde %31’lik bir düşüş bildirmektedir. Buna ek olarak, sorafenib, bağımsız radyolojik incelemelerle sorafenib için ortalama 5.5 ay ve plasebo için 2.8 ay ile değerlendirilen progresyon süresi (PS) ağıısından önemli bir fayda sağladığını gösterdi. Sağ kalıma yararı, HSK’nın temel nedeni HBV olan Asya-Pasifik popölasyonunda yürütölen paralel bir faz-3 çalışmasıyla da benzerdir (248). Bu daha sonraki çalışmada ortalama genel sağkalım sorafenib grubunda 6.5 ay, plasebo grubunda 4.2 ay idi (HR= 0.68; 95% CI, 0.50–0.93; p= 0.014). Bu araştırmada yer alan hastaların kötü sonuçları, SHARP çalışmasıyla karşılaştırıldığında, tedavi dağılımı ne olursa olsun, hastaların daha ileri evre olduğu gerçeğine dayanmaktadır (ECOG 1–2 veya metastatik hastalık). Bu denemelerde sorafenib iyi tolere edildi. Bu çalışmalarda en sık görölen 3. derece ilaç ilişkili yan etkiler diyare ve el-ayak deri reaksiyonu (hastaların %8-9 ve %8-16’sında) idi. Yan etkilere bağlı ilaç kesilmesi sorafenib kolunda %15, plasebo kolunda %7 idi. İlaç ilişkili yan etkiler yönetilebilir kabul edildi ve toksisite ile ilgili ölüm bildirilmedi. Sonuç olarak, sorafenib Ekim 2007’de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Kasım 2007’de ABD Birleşik Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandı.

EASL uzmanlar paneli, sorafenib’in HSK için standart sistemik tedavi olarak kullanılmasını önerir. İyi korunmuş karaciğer fonksiyonuna sahip (Child-Pugh A sınıfı) hastalar ve ileri tümörler -BCLC evre C- veya lokorejyonel terapilerde ilerleyen tümörler (tedavi migrasyonu kavramı) için endikedir. Kohort çalışmaları dekompanseasyon gelişmeksizin benzer güvenlik profili raporlamasına rağmen Child–Pugh B hastalarında açık bir öneri bulunmamaktadır (249,250). Sorafenibin en azından progresyona kadar verilmesi önerilir, bu aşamadan sonra ise ikinci seçenек çalışmaları değerlendirilmelidir. Sorafenib halen, orta evreler için kemoembolizasyon ile kombine olarak, erken evreler için rezeksiyon veya lokal ablasyon sonrası adjuvan olarak, ileri evrelerde erlotinib veya sistemik doksurubisinle kombine olarak ve Child-Pugh B hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak denenmektedir. Randomize bir faz II çalışmasından elde edilen ön veriler, doksurubisinle kombinasyon halinde potansiyel additif etki düşüncesiyle kardiyotoksistede belirgin artış bildirmiştir (251).

1.7.5.2.2. Klinik çalışması devam eden diğer hedef moleküller

Büyüme faktörleri ve proliferatif yolak inhibitörleri

mTOR inhibitörleri: Rapamisin (sirolimus) ve analogları (temsirolimus ve everolimus), mTOR sinyallem kaskadını bloke eden ajanlardır ve preklinik ve erken klinik araştırmalarda test edilmiştir (252). Böbrek kanseri tedavisi için onaylanan bir mTOR bloke edici everolimus, ikinci basamakta endikasyon için faz III çalışmada denenmektedir.

EGFR inhibitörleri: Beş EGFR inhibitörü test edilmiştir: Erlotinib, gefitinib, setuksimab, lapatinib ve vandetanib. Erlotinib, ortalama sağkalım süresi 13 ay olan karma HSK popülasyonuna sahip bir faz II çalışmada aktivite gösterdi (253) ve halen faz III çalışmada sorafenib ile kombinasyon halinde test edilmektedir. Gefitinib ve lapatinib gibi diğer ilaçlar, faz II’de etkililik anlamlı sinyaller vermediler (254) ya da henüz araştırmanın erken evresindeler.

Antianjiojenik ajanlar

Sunitinib: Sunitinib, böbrek hücreli karsinoma, gastrointestinal stromal tümörler ve pankreatik nöroendokrin tümörlerin tedavisi için onaylanmış oral multi-trozin kinaz inhibitörüdür. Üç adet faz II çalışması, çelişkili advers olaylar ve hastaların %5-10’unda ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı tedaviye bağlı ölümle birlikte olası potansiyel aktivite sinyallerini raporlamıştır (255-257). Yeni çok merkezli, açık uçlu, sorafenib kontrollü, randomize faz III çalışma güvenlik sorunları ve anlamsız olması nedeniyle erken durdurulmuştur (258). Bu ilaç şu anda HSK tedavisinde önerilmemektedir.

Brivanib alaninate: Bir oral VEGFR ve FGFR tirozin kinaz inhibitörü olan Brivanib, ileri evre tümörü olan birinci ve ikinci basamak hastalarda iki faz II çalışmada değerlendirildi. Ortalama sağ kalım süresi, yönetilebilir yan etkilerle birlikte, birinci basamak tedavi verilen grupta 10 ay, ikinci basamak tedavi edilen grupta 9.8 ay bulundu (259). Brivanib halen HSK hastalarında ilk sırada sorafenib ile kör çalışma, ikinci sırada plaseboya körleştirilen ve kemoembolizasyon ile kombinasyon olarak üç faz III çalışmada test edilmektedir.

Bevacizumab: Direkt VEGF’ye yönelik bir rekombinant, hümanize monoklonal antikor olan bevacizumab, çeşitli malignitelerde önemli bir terapötik madde olarak ortaya çıkmış ve kolorektal kanser, küçük hücreli dışı akciğer kanseri

ve göğüs karsinomasının tedavisinde onaylanmıştır. Bevacizumab, tek ajan (260) olarak veya erlotinib ile (261) veya kemoterapi (262) ile kombinasyon halinde değerlendirilmiştir. Bağımsız bir ajan olarak, ortalama 6.5 aylık ilerleme süresi ile %10 objektif cevap göstermiştir (260). Bevacizumab'ın EGFR hedefleme ajanlarıyla kombine tedavisi, karışık HSK hasta popülasyonları için medyan sağ kalımın 15 ay olduğunu bildirmiştir (261). Gemsitabin ve oksaliplatin veya kapesitabin tabanlı rejimler gibi bevacizumab ile kemoterapi kombinasyonları, 9-10 aylık medyan sağkalımlarla %10-20'lik objektif cevapları elde etmektedir (262). Bu ajanla ilgili devam eden faz III çalışması yoktur.

Linifanib: VEGF ve PDGF'yi hedef alan oral tirozin kinaz inhibitörü olan Linifanib ve VEGFR2'ye karşı monoklonal antikör olan ramucirumab (263) birinci ve ikinci sıra endikasyonla faz III çalışmalarında denenmektedir. Vatalanib, axitinib ve cediranib gibi diğer yeni anti-anjiyojenik ajanların araştırılması çok erken aşamalıdır. C-MET inhibitörleri, MEK inhibitörleri, TGF-beta ve JAK2 inhibitörleri gibi diğer moleküller erken klinik araştırmalarda test edilmektedir (246).

1.7.5.3. Diğer sistemik tedaviler

Kemoterapi, hormonal bileşikler, immünoterapi ve diğerleri gibi çeşitli sistemik tedaviler yetersiz veya olumsuz sonuçlar verdi. Bu ajanlar şu an HSK yönetimi için önerilmemektedir.

1.7.5.3.1. Kemoterapi

HSK'da iki hastalığın birlikte varoluşundan dolayı (siroz ve kanser), kemoterapi kullanımı sorun yaratmaktadır. Siroz, kemoterapötik ilaçların metabolizmasını bozabilir ve toksisitesini artırabilir. Buna ek olarak, sistemik enfeksiyonlar gibi bazı kemoterapi ile ilgili komplikasyonlar, sirotikler gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda özellikle şiddetlidir. Öte yandan, tek ajanlar ile ılımlı anti-tümöral yanıt olsa da HSK'nın en yaygın kullanılan kemoterapilere karşı kemorezistan olduğu gösterilmiştir (96,264-266). Sistemik doksorubisin, klinik çalışmalarda 1000'den fazla hastada objektif cevap oranı yaklaşık %10 olarak değerlendirildi. 446 kişilik bir çalışmada, timidilat sintaz inhibitörü olan nolatrexed, negatif sonuçlarla birlikte sistemik doxorubisin ile karşılaştırıldı (medyan sağkalım 5 aya karşın 7.5 ay) ve doxorubicin kolu için yanıt oranı %4 idi. Tek ajan veya

kombinasyon halinde kullanılan gemsitabin, oksaliptatin, cisplatin ve kapesitabin gibi diğer sistemik terapiler, kontrolsüz araştırmalarda %0-18 arasında değişen heterojen yanıtlar bildirmiştir (264). Yakın geçmişteki bir RKÇ’de iki veya daha fazla ajan kombinasyonu kullanılarak yapılan sistemik kemoterapi test edilmiştir. Kombine kemoterapiyi (Cisplatin/Interferon α 2b/Doksorubisin / Fluorourasil-PIAF rejimi) doksorubisin kemoterapisiyle karşılaştıran geniş bir RKÇ’nin objektif yanıt oranları sırasıyla %20.9 ve %10.5 olarak görüldü (266). PIAF ve doksorubisin gruplarının ortalama sağkalımı, gruplar arasında farklılık olmaksızın sırasıyla 8.67 ay ve 6.83 ay idi. PIAF, doksorubisin ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek miyelotoksisite oranı ile ilişkililiydi. Tedavi ilişkili mortalite, HBV reaktivasyonu ve karaciğer yetmezliğinin bir sonucu olarak, PIAF rejimi kolunda %9 idi. Asya’da yapılan ikinci bir RKÇ, 5-fluorourasil, folinik asit ve oksaliptatin’in kombine edildiği Folfox rejimleri ile tek başına doksorubisinin etkinliğini karşılaştırdı. Bu çalışma, Child-Pugh A / B ileri, opere edilemeyen veya metastatik HSK (BCLC B / C) olan 371 hasta içermektedir. Folfox grubunu (ortalama sağkalım 6.4 aya karşı 4.9 ay; p=0.07) daha iyi progresyon zamanıyla (1.7 ay ile karşılaştırıldığında 2.9 ay) ilişkilendiren anlamlı olmayan bir eğilim vardı (267). Sirozu olmayan hastalarda HSK için kemoterapi, yetersiz araştırılan bir alandır (268). Bu nedenle mevcut kanıtlar dikkate alındığında, sistemik kemoterapi ne HSK tedavisinde ne de herhangi bir deneme için kontrol rejimi olarak önerilmemektedir. Kemoterapiyi ve sorafenib’i birleştiren faz III araştırmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak özetlemek gerekirse; Sorafenib, HSK’da sistemik tedavide standarttır. Karaciğer rezervi korunmuş (Child-Pugh A), ileri evre (BCLC evre C) hastalarda veya lokorejyonel terapilere rağmen ilerleyen tümörlerde endikedir. Sorafenib tedavisine yanıtı öngören klinik ya da moleküler biyobelirteç bulunmamaktadır. Sistemik kemoterapi, tamoksifen, immünoterapi, anti-androjen ve bitkisel ilaçlar HSK hastalarının klinik yönetiminde önerilmemektedir. Sorafenibe yanıtı olmayan ya da intolerans gösteren hastalar için ikinci seçenek tedavi bulunmamaktadır. Bu durumda destek tedavi verilmeli veya klinik çalışmalara katılım için hastanın onayı alınmalıdır. Kemik metastazı olan özel durumlarda ağrı palyasyonu için radyoterapi kullanılabilir. BCLC evre D hastalara ağrı yönetimi,

nutrisyon ve psikolojik destekten oluşan palyatif bakım verilmeli, bu hastalar klinik çalışmaya alınmamalıdır.

1.7.5.3.2. Hormonal birleşikler

Hormonal bileşikler HSK'da sağ kalıma yarar göstermemişlerdir. Tamoksifen ile konservatif tedaviyi karşılaştıran, 898 hastadan oluşan, yedi RKÇ'nin metaanalizinde, tamoksifenin ne anti-tümör etkisi olduğu ne de sağ kalıma yarar sağlamadığı gösterildi (96). Akabinde yayınlanan iki büyük RKÇ, tamoksifenin sağ kalım açısından negatif sonucu olduğunu raporlamıştır (269,270). Bu nedenle, ileri HSK'da bu tedavi önerilmemektedir. Antiandrojen tedavi önerilmez (271).

1.7.5.3.3. İmmünoterapi

HSK tipik bir inflamasyon ilişkili kanserdir. Bir dizi farklı çalışma, tümörlere karşı immün yanıtlar ve hasta sonuçları arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (272). İmmün temelli terapi faz I-II çalışmaları, uygun uzmanlığa sahip merkezlerde gerçekleştirildi, ancak sonuçlar bağımsız araştırmacılar tarafından doğrulanmadı (273). İmmünoterapi kavramı, faz II ve III çalışmalarından ileri araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

1.7.5.3.4. Diğer tedaviler

Büyük bir RKÇ'de, 746 hastada, sealkalsitol (bir D vitamini benzeri antiprolifertif molekül) ile plasebo karşılaştırıldı ve sağ kalım açısından anlamlı fark bulunmadı (seokalsitol ile 9,6 ay; plasebo ile 9.6 ay) (274). Son olarak, geniş, çok merkezli bir RKÇ'de bir tübülün inhibitörü (T-67) ile negatif sonuçlar bildirilmiştir (275).

2. MATERİYAL VE METOD

2006-2016 yılları arasında gerek merkezimizde tanı alan, gerekse dış merkezde tanı alarak tedavi için yönlendirilen 18 yaş ve üstü olan 273 HSK hastası çalışmaya dahil edildi. Sağ kalım değerlendirmesinde ölüm tarihine ulaşamayan 12 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 261 hastaya ait veriler, hasta dosya kayıtlarından, patoloji arşivinden, onkoloji tedavi raporları arşivinden ve medikal bilgisayar sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Kayıtlı ulaşılabilen verilerden ilk tanı konulma anındaki; yaş, cinsiyet, etiyoloji (HBV, HCV, HDV, kriptojenik, idiyopatik, alkol kullanım öyküsü), tanı tarihi, sirozlu vakalarda Child-Pugh sınıflaması, BCLC evrelemesi, MELD skoru, hemogram (lökosit, hemoglobin, trombosit), kreatinin, alfa fetoprotein düzeyi, aspartat transaminaz, alanin transaminaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, protrombin zamanı, laktat dehidrogenaz, bilinen karaciğer hastalık durumu ve süresi, düzenli takip altında olup olmadığı (altı ayda bir USG ve AFP kontrolü), tanı anı metastaz varlığı/yeri, tümör çapı/yerleşimi, eşlik eden portal ven trombozu varlığı ve aldıkları ilk tedavi türü ile Ocak 2017 tarihi itibarıyla güncellenen sağ kalım bilgisi ışığında tüm bu değişkenlerin sağ kalıma etkisi değerlendirildi.

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı alındı (Karar tarihi; 01 Mart 2017, Karar Sayısı; 140) (Ek 1).

2.1. İstatistiksel Yöntem

Veriler PASW 20 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi, “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ya da “Fisher’s Exact test” ile incelendi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı ve istatistiksel farklar log-rank testi ile doğrulandı.

Ayrıca, sağ kalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile tek değişkenli ve çok değişkenli olarak incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.



3. BULGULAR

3.1. Hasta Özellikleri

HSK tanısı alan 261 hastanın ortalama yaşı genel popülasyonda $61\pm10,5$ bulundu. Cinsiyete göre ayrıldığında kadınlarda 60.7 ± 11.3 , erkeklerde 61.3 ± 10.5 bulundu. 228 hasta erkek (%87,5), 33 hasta (%13,7) kadındı. Erkek kadın oranı E:K=7:1 bulundu. Hastaların %84.7'sinde siroz eşliği (221 hasta) mevcuttu. Geriye dönük incelenen 261 hastanın 130'unda BCLC skoru değerlendirilebildi (Kayıtlı verilerden BCLC hesaplaması için yeterli bilgiye ulaşılabilen hastalar).

Tanı anında en fazla 77 hasta ile (%59,2) BCLC evre C bulundu. CPS hesaplanabilen sirotik 221 hasta ele alındığında tanı anı CPS evre A, B, C hasta sayıları sırasıyla 139 (%62,9), 66 (%29,9), 16 (%7,2) idi.

Tablo 3.1. Hasta özellikleri (Cinsiyet, CPS ve BCLC evresi).

Özellikler	n	%
Cinsiyet	261	
Erkek	228	87.3
Kadın	33	12.7
Child-Pugh Skoru	221	
A	139	62.9
B	66	29.9
C	16	7.2
BCLC	130	
0	1	0.8
A	8	6,1
B	7	5,4
C	77	59,2
D	37	28,5

3.2. Etiyoloji Dağılımı

Etiyolojik faktör olarak HBV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu, HBV+HCV birlikteliği, HBV+HDV birlikteliği ve alkol varlığı araştırıldı. Bu nedenler dışındakiler “diğer nedenler” olarak ele alındı. Buna göre en fazla orana sahip HBV enfeksiyonu 131 hasta (%50,2) ile ilk sırada yer aldı. Bunu takip edenler sırayla; “diğer nedenler” 76 hastada (%36), HCV enfeksiyonu 38 hastada (%14,6), alkol 32

hastada (%12,3), HBV+HDV birlikteliği 9 hastada (%1,4), HBV+HCV birlikteliği 3 hastada (%1,1) saptandı. “Diğer nedenler” olarak adlandırılan grubu viral serolojisi, otoantikörleri ya da alfa-1 antitripsin, serum bakır, seruloplazmin gibi biyokimyasal kayıtlı verileri bulunmayanlar oluşturmakta olup bir kısmını da alkol dışı steatohepatitin oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 3.2. HSK’nın etiyoloji dağılımı.

Etiyoloji	n (%)
HBV	131 (%50,2)
HCV	38 (%14,6)
HBV+HCV	3 (%1,1)
HBV+HDV	9 (%3,4)
Alkol	32 (%12,3)
Diğer	76 (%36)

3.3. Tanı Yöntemi

Hasta tanılarının büyük çoğunlukla biyopsi (153 hasta %58,6) ile sonra sıra ile klinik (radyolojik) tanı (83 hasta %31,8) ve dış merkezde (25 hasta %9,6) tanı aldığı görüldü.

3.4. Tümör Özellikleri

3.4.1. Yerleşim

Tanı anı tümörün karaciğer yerleşimine bakıldığında 137 hastada (%55) sağ lop yerleşimli, 21 hastada (%8,4) sol lop yerleşimli, 91 hastada (%36,5) ise bilobar yerleşimli olduğu görüldü.

3.4.2. Çap

Radyoloji raporlarında çapı belirtilen toplam 246 olguda; beş santim ve üzeri tümürlü HSK hastalarının sayısı 129 (%52,4), 2-5 cm arasında tümörü olanlar 102 hasta (%41,4), iki santimden küçük tümürlüler ise 15 hastadan (%6) oluşmaktaydı.

3.4.3. Sayı

111 hastada tek tümör, 27 hastada iki tümör, geri kalan 110 hastada multiple (3 ve üzeri) olarak saptandı. Tanı anı tek tümör olanlarda ortalama çap 5.97 ± 3.65 cm,

iki nodül olanlarda ortalama çap 5.44 ± 3.36 cm, multiple olanlarda 6.79 ± 3.85 cm olarak bulundu.

Tablo 3.3. Tümör özellikleri (Yerleşim, çap, sayı, metastaz, PVT varlığı).

	n	%
Metastaz		
Var	64	24,5
Yok	197	75,5
Portal Ven Trombozu		
Var	64	29,4
Yok	154	70,6
Tümör Yerleşim Yeri		
Sağ Lop	137	55
Sol Lop	21	8,4
Bilobar	91	36,5
Tümör Çapı		
<2 cm	15	6,1
2-5 cm	102	41,5
>5 cm	129	52,4
Tümör Sayısı		
Tek	111	44,8
İki	27	10,9
Multiple	110	44,4

3.4.4. Portal Ven Trombozu (PVT)

218 hastanın görüntülemesinde PVT değerlendirildiği görüldü. 64 hastada (%29,3) PVT olduğu, kalan 154 hastada (%70,7) PVT olmadığı saptandı. PVT ve sAFP düzeyi ilişkisinde ise PVT olan grupta sAFP anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0.002$). Üç değer aralığı ile gruplandırılan serum AFP değeri ile PVT ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde serum $AFP > 200$ ng/dl olan HSK'lı hastalarda PVT riskinin, serum $AFP < 20$ ng/dl olan gruba göre 4.7 kat daha fazla olduğu görüldü. Serum AFP değerine bakılmış olan toplam 237 HSK hastasının 66'sında ise (%27.8) tanı anı serum AFP düzeyi laboratuvar alt değeri olan 7 ng/dl'nin altında idi. PVT olan hastaların sağkalımı olmayanlara göre 4 kat daha kötü saptandı ($p:0.001$).

3.4.5. Metastaz

Tanı anında 197 hastada (%75,5) karaciğer dışı metastaz saptanmazken, 64 (%24,5) hastada metastaz mevcuttu. Buna göre 17 hasta ile abdominal lenfadenopati (lap) metastazda başı çekerken, 12 hastada periton metastazı, on hastada kemik

metastazı, yedi hastada akciğer metastazı, üç hastada kemik ve akciğer metastazı, üç hastada sürrenal metastaz, iki hastada renal metastaz, on hastada diğer organlara metastaz saptandı. İntraabdominal metastaz saptanması cerrahi operasyon sırasında belirtilenler ya da radyolojik olarak raporlanmış ve operasyonda konfirme edilenlerden oluşmaktadır. Metastaz yeri dağılımı Tablo 3.5’de verilmiştir.

Tablo 3.4. HSK metastaz yerleri ve sayısı.

Metastaz Yeri	n	%
Abdominal Lap	17	26,5
Periton	12	18,7
Kemik	10	15,6
Akciğer	7	10,9
Akciğer + Kemik	3	4,6
Sürrenal	3	4,6
Böbrek	2	3,1
Diğer *	10	15,6
Toplam	64	

*Diğer grubunu oluşturan metastazlar: bir over, bir parakardiyak, bir akciğer + kemik + dalak, bir kemik + abdominal lap, bir akciğer + periton, 1 akciğer + dalak + kemik, bir akciğer + diyafram, bir akciğer + sürrenal, bir HSK ve KSK birlikteliğine eşlik eden kemik, bir HSK ve KSK birlikteliğine eşlik eden abdominal lap

Metastaz oluşumunu etkileyen parametreler tek tek incelendiğinde: serum AFP değeri (p:0.002), özellikle evre C ve D’de daha belirgin olmak üzere ileri BCLC evresi (p:0.01), tümör sayısının üç ve üzeri olması (p<0.001), tümör boyutu (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Yaş ve cinsiyetin ise metastaz ile ilişkisi yoktu.

3.5. Laboratuvar Değerleri

Albümin %28,3 (n:71) hastada düşük olduğu, %71 (n:180) hastada normal değer aralığında olduğu gözlemlendi. Total bilirubin değeri %37 hastada (n:97) yüksek saptanırken %62 hastada (n:161) normaldi. AST, hastaların %74’ünde (n:192) yüksek saptanırken ALT, hastaların %48’inde (n:125) yüksek saptandı. ALT

ortalama değeri 58.7 ± 60.6 , AST ortalama değeri 88 ± 102.6 olarak saptandı. GGT'nin hastaların (n:214) %84'ünde yüksek olduğu görüldü. Bunların %7.9'unu (n:17) alkol alan hastalar oluşturmaktaydı. ALP değerinin toplamda 238 hastada bakıldığı; %30,7 (n:73) hastada tanı anında normal olduğu, %69,3 hastada (n:165) ise yüksek saptandığı görüldü. ALP değeri yükseldikçe HSK boyutunun da arttığı görüldü (p:0.008). ALP ile metastaz varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p:0.08). ALP ile yaş faktörü arasında da istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,66). Trombositopeni hastaların %55'ine (n:143) eşlik etmekteydi. INR değeri yüksek olan 118 hasta popülasyonun %45'ini oluşturdu. LDH değeri yüksekliği %60 oranında (n:143) saptandı. Kreatinin değeri yüksek olan sadece 28 hasta (%10) bulunmaktaydı.

AFP Yönünden Değerlendirme

239 hastanın tanı anı serum AFP düzeyinin değerlendirildiği; bunun 97'sinin (%40,5) 20 ng/ml'nin altında olduğu, 79 hastadakinin (%33) 200 ng/ml'nin üzerinde olduğu, kalan 63 hastada (%26,5) ise bu iki değer arasında olduğu saptandı.

Toplamda %60 hastanın serum AFP düzeyi yüksek saptandı. Serum AFP değerinin ortalaması 4026.3 ± 12255.6 ng/ml saptandı (min:1-max:60.000).

Ölçülen sAFP değeri ile BCLC evre arası anlamlı ilişki saptandı. Evre yükseldikçe sAFP düzeyinin de yükseldiği izlendi. BCLC Evre D grubunda sAFP yüksekliği diğer gruplara göre anlamlı olarak daha belirgin saptandı.

Çok değişkenli regresyon analizinde ise PVT varlığı için yalnız sAFP değerinin >10.000 ng/ml olması bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde serum $AFP > 200$ ng/dl olan HSK'lı hastalarda PVT riskinin, serum $AFP < 20$ ng/dl olan gruba göre 4.7 kat daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca PVT olan grupta sAFP düzeyi anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı (p:0.002).

Serum AFP değeri ile metastaz arasında da anlamlı ilişki saptandı (p:0.002). Tanı anı AFP değeri ≥ 400 ng/ml olan 70 kişi vardı. Bu hastalarda tümör boyutu, metastaz varlığı, PVT varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

3.6. Laboratuvar ve Klinik Değerlerin Sağkalım ile İlişkisi

Tanı anında saptanan ilk laboratuvar değerler ve klinik parametrelerin sağ kalımla ilişkisi istatistiksel olarak incelendi.

Yüksek AFP değerinin kötü sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı (p:0,05). Albümin düşük olanlarda sağkalımın normal olanlara göre üç kat daha kötü olduğu görüldü (p:0,002). Yüksek bilirubin değerinin sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulunmadı. AST değeri yüksek olanların, normal AST değerine sahip olanlara göre sağ kalımı 4 kat (p: 0,001); ALT değeri yüksek olanlarda normal değere sahip hastalara göre ise sağkalımı 2,5 kat daha kötü bulundu (p:0,003). GGT yüksekliğinin de sağ kalımı kötü etkileyen parametre olduğu görüldü (p:0,001). Trombosit düşüklüğü (p:0,011) ve LDH yüksek olan grupta (p:0,015) sağ kalımın normal olan gruba göre yaklaşık 2 kat daha kötü olduğu ve bunun istatistiksel anlamlı olduğu saptandı. INR ve kreatinin değer yüksekliği ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Splenomegali varlığı, cinsiyet, serolojik olarak HBeAg pozitifliği ve etiyolojik faktörlerin (HBV, HCV, alkol) sağ kalım ile ilişkisi saptanmadı. ALP değeri yüksek olanlarda sağ kalımın daha kötü olduğu saptandı (p:0.001).

İlginç olarak; AFP ve ALP değerleri ayrı ayrı sağ kalımı tespit etmede belirteç olarak kullanıldığında ALP'nin AFP'ye göre duyarlılık ve negatif prediktif değeri daha yüksek bulunmuştur. ALP değerinin sağ kalımı öngörmede AFP'ye üstün olduğu görüldü. Ancak eğri altında kalan alanlarında (AUC) anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tablo 3.5. ALP ve AFP değerlerinin sağ kalımı öngörmedeki güçleri.

	AUC	Duyarlılık	Seçicilik	ppd	npd
ALP	0.757	%79,4	%58,7	84.2	50.7
AFP	0.681	%77,1	%39,1	77.7	38.5

Tüm hastalarda ALP, AFP, albümin, ALT, trombosit, LDH, PVT varlığı sağ kalımı öngörmede bağımsız risk faktörü olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde ALP değeri ve PVT varlığı modelde anlamlı bulunmuştur. Modele metastaz da eklendiğinde yine ALP değeri ve PVT varlığı anlamlılığını korurken, metastaz varlığı da anlamlı olmuştur.

Lojistik regresyon analizi metastaz olanlar ve olmayanlara göre yapıldığında,

PVT varlığı modeldeyken metastaz olmayanlarda sağ kalımı etkileyen tek risk faktörü olarak ALP yüksekliği bulunmuştur. Metastaz olanlarda ise PVT değişkeni çoklu doğrusal bağlantı nedeni ile modele dahil edilmemiştir. Bu yüzden PVT varlığı modelden çıkarıldığında hem metastaz olanlarda, hem olmayanlarda sağ kalımı öngörmede tek risk faktörü yine ALP yüksekliği olarak bulunmuştur.

Dış merkezde tanı alarak gelen hastaların ortalama sağkalımı 5 ay iken, merkezimizde tanı alan hastaların ortalama sağkalımı 12 ay saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sayı azlığı nedeni ile olabilir).

Özofagus varisinin 78 hastada bulunurken, 183 hastada tanı anında eşlik etmediği görüldü. Özofagus varis varlığı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 3.6. HSK hastalarında laboratuvar değerleri ve sağ kalım ilişkisi.

Parametre	n	%	Genel sağ kalım (ay) (%95 GA)	p
Albümin				
Normal (3.2-4.8 g/dl)	180	71.7	15 (11.3-18.7)	0.001*
Düşük	71	28.3	5 (3,2-6,8)	
T. Bilirubin				
Normal	161	62.4	14 (10-17,9)	0,02
Yüksek	97	37.6	6 (1,29-10,7)	
ALT				
Normal	132	51,4	17(12,2-21,8)	<0,001*
Yüksek	125	48,6	6(4,5-7,5)	
ALP				
Normal	73	30,7	30 (24-37,5)	0,001*
Yüksek	165	69,3	22 (16,1-28,08)	
AST				
Normal	65	25,3	35 (24,5-45,6)	<0,001*
Yüksek	192	74,7	7 (5,1-8,9)	
GGT				
Normal	40	15,7	43 (22,4-63,5)	<0,001*
Yüksek	214	84,3	8 (5,5-10,4)	
Trombosit				
Normal	143	55,2	16 (12,3-19,6)	0,011*
Düşük	116	44,8	7 (3,6-10,5)	
INR				
Normal	140	54,3	14(9,5-18,5)	0,249
Yüksek	118	45,7	10(4,8-15,2)	
LDH				
Normal	94	39,7	14 (9,6-18,4)	0,015*
Yüksek	143	60,3	7 (3,4-10,6)	
AFP				
Normal	65	27,2	23 (13,6-32,4)	0,005*
Yüksek	174	72,8	9 (5,5-12,6)	
Kreatinin				
Normal	228	89,1	12 (8,3-15,7)	0,283
Yüksek	28	10,9	7 (3,7-10,4)	

*Normal olarak ifade edilen değer aralıkları laboratuvar değerleri kabul edilerek belirtilmiş olup ekte sunulmuştur.

Tablo 3.7. Klinik ve etiyolojik parametrelerin dağılımı ve sağ kalımla ilişkisi.

Parametre	n	%	Sağ kalım (ay) (%95 GA)	p
Portal ven trombozu				
Var	64	29,4	5 (4-5,9)	<0,001*
Yok	154	70,6	20 (15,4-24,6)	
HBeAg				
Negatif	245	93,9	12 (8,4-15,6)	0,603
Pozitif	16	6,1	6 (1-25)	
Splenomegali				
Yok	74	32,6	14 (1,4-26,6)	0,348
Var	153	67,4	14 (9,9-18,1)	
Portal Hipertansiyon				
Yok	183	70,1	11 (6,5-15,5)	0,608
Var	78	29,9	12 (6,9-17,1)	
HBV				
Yok	130	49,8	8 (5,1-10,9)	0,092
Var	131	50,2	14 (10,3-17,7)	
HCV				
Yok	223	85,4	10 (6,8-13,2)	0,106
Var	38	14,6	18 (12,8-23,2)	
HDV				
Yok	252	96,6	11 (7-15)	0,230
Var	9	3,4	27 (10-44,1)	
HBV+HCV				
Yok	258	98,9	30 (24,2-35,8)	0,136
Var	3	1,1	42,7 (22,9-62,4)	
Alkol				
Yok	229	87,7	11 (7,4-14,6)	0,245
Var	32	12,3	17 (1-33,7)	
Özofagus Varisi				
Yok	183	70	12 (6-17,9)	0,475
Var	78	30	11 (5,6-16,4)	
Metastaz				
Yok	197	75,5	16 (12,5-19,5)	<0,001*
Var	64	24,1	4 (2,9-5,1)	
Dış Merkezde Tanı				
Alan	25	9,6	5 (1-13,1)	0,327
Almayan	23	90,4	12 (7,9-16,1)	

Klinikte düzenli takip edildiği bilinen 64 kişi ele alındığında, klinik takip sayısı 5 ve üzeri olan 40 hasta bulunmaktaydı ve bu hastaların 21'inin (%52.5) Child A'da, 16'sının (%40) Child B'de ve bir hastanın da Child C'de tanı aldığı görüldü. Child A'da yakalanan hasta sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0.042).

Tanı anı %31.8 hastada (83 kişi) daha önceden bilinen altta yatan kronik karaciğer hastalığı (KKH) varken, 178 kişide (%68.2) yoktu. KKH bilinen 83 hastada HSK gelişim zamanı en kısa 1 ay, en uzun 485 ay (40 yıl) olup, ortalama 117.1 ± 101 ay idi. KKH varlığı ile tanı tümör boyutu arasındaki ilişkiye bakıldığında, radyoloji raporunda tümör boyutu belirtilmemiş 4 hasta çıkarıldı, kalan 79 hastadaki tümör boyutunun KKH olmayanlarda anlamlı olarak daha büyük olduğu bulundu (p:0.004). KKH ile CPS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmasa da Child-A olanların %30.9'unda, Child-B olanların %40.9'unda, Child-C olanların %50'sinde KKH olduğu ve Child A'dan C'ye lineer artış olduğu gözlenmiştir. Klinik olarak anlamlı olan bu artışın istatistiksel olarak sınırda anlamsız çıkma nedeni hasta sayısı azlığı olarak düşünüldü (p:0.059). KKH ile BCLC evresi arasındaki ilişki için BCLC evre 0-A-B ve C-D olmak üzere iki grup olarak ele alındığında KKH olan grubun olmayanlara göre daha geç evre olan evre D'de tanı aldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.24). BCLC evre 0-A-B evrelerinde kronik karaciğer hastalığı varlığı/yokluğu fark yaratmazken, hastalığı olanların D evresinde, hastalığı olmayanların C evresinde görülme oranı anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer evrelere nazaran BCLC evre D'de KKH görülme oranı anlamlı olarak daha fazladır (p:0.05) (BCLC 0-A grubu birlikte, B-C-D grubu ayrı ele alınmıştır).

Hastaların Child-Pugh, BCLC ve MELD skoruna göre dağılımı Tablo 3.8'de verilmiştir. Buna göre hastaların tanı anı 77 hasta ile (%29) en fazla BCLC evre C'de evrelendiği, bunu takiben 37 hastanın ise son dönem HSK olan BCLC evre D'de tanı aldığı görüldü. BCLC evre 0'da bir hasta, evre A ve B'de sırasıyla sekiz ve yedi hasta saptandı. Child-Pugh skoru hesaplanan 221 siroz hastasının dağılımı CPS A'da 139 hasta (%53,3), B'de 66 hasta (%25,3), C'de 16 hasta (%6,1) idi.

MELD skoruna göre hastalar üç gruba ayrılarak incelendi. Popülasyonun %51,6'sının (n:114) tanı anı MELD skoru 10'un altındaydı. 99 hastanın MELD skoru 10-20 arasındayken, sadece 8 hastada 20 ve üzeri bulundu.

Child-Pugh skoru ve BCLC evreleme sistemi sağ kalım ile istatistiksel anlamlı ilişkili iken MELD skoru ile ilişki saptanamamıştır.

Tablo 3.8. HSK hastaları tanı anı evreleme/skor sistemlerine göre dağılımı.

Tanı	n	%	Sağ kalım (ay) (%95 GA)	p
Child-Pugh				
A	139	53,3	14 (9,2-18,7)	<0,001*
B	66	29,9	6 (1-12)	
C	16	7,2	3 (1-6,6)	
D				
BCLC				
0	1	0,4	-	<0,001*
A	8	3,4	46 (21,9-70,2)	
B	7	2,7	43 (32,7-53,2)	
C	77	29,1	15,5 (10,7-20,2)	
D	37	14,2	3,4 (1,7-5,1)	
MELD				
<10	114	51,6	30,9 (22,2-39,6)	0,162
10-20	99	44,8	25,6 (17,5-33,6)	
>20	8	3,6	52,5 (25,2-79,79)	

3.7. Tedavi

Tablo 3.9. Tanı anı BCLC evresine göre ilk verilen tedavilerin dağılımı.

BCLC	Tedavi								
	TX	KCR	RFA	TAKE	Y-90	Sorafenib	Palyatif	Yok	KT
0	-	1	-	-	-	-	-	-	-
A	1	2	2	2	1	-	-	-	-
B	1	2	-	1	2	1	-	-	-
C	4	8	2	10	11	16	2	12	12
D	5	3	-	2	-	5	6	14	2
Toplam	11	16	4	15	14	22	8	26	14

Çalışmamızda 130 hastanın BCLC evresi belirlenebildi. BCLC evresine göre verilmiş olan ilk tedavilerin dağılımı Tablo 3.9’da yer almıştır. Tedavi almayan 26 hasta vardı. Buna göre en fazla verilen “ilk tedavi” 22 hasta ile sorafenib grubu olup,

bu hastaların BCLC evresine göre dağılımı: BCLC evre B’de 1, BCLC evre C’de 16, BCLC evre D’de 5 tanedir.

Sıklık sırasında göre değerlendirmeye devam edecek olursak “ilk tedavi” seçiminde ikinci sırada 16 hasta ile karaciğer rezeksiyonu (KCR) vardı. Dağılımı ise BCLC evre 0’da 1, BCLC evre A’da 2, BCLC evre B’de 2, BCLC evre C’de 8, BCLC evre D’de 3 idi. Toplamda 15 hasta ile TAKE, ilk verilen tedavide üçüncü sırada yer almaktaydı. Bu grubunun BCLC evre dağılımı A, B, C, D olmak üzere sırayla 2, 1, 10, 2 idi. Yeni dönem tedavilerden olan Y-90 (SIRT ya da TARE) tedavisi alan 14 hasta olduğu ve 11 hasta ile en fazla BCLC evre C’de uygulandığı görüldü. Toplam 14 hastaya sorafenib dışı sistemik kemoterapi verildiği dağılımlarının da BCLC evre C’de 12, evre D’de 2 olduğu görüldü. KCTX’in BCLC evresi belli olan 11 hastaya ilk tedavi olarak yapıldığı, dağılımının ise evre A, B, C ve D’de sırasıyla 1, 1, 4 ve 5 hasta olduğu görüldü. İleri evre HSK olan BCLC evre C’de 2, D’de 6 hasta olmak üzere toplam 8 hasta palyatif tedavi aldı. İlk tedavi yaklaşımı RFA olan 4 hastanın dağılımı ise BCLC evre A’da 2, BCLC evre C’de 2 idi.

BCLC evresi belirlenemeyen popülasyon da katıldığında 261 HSK vakasının tümünde küratif tedavi olan, cerrahi tedavileri alan 58 hastanın 39’u karaciğer transplantasyonu (KCTX), 19’u karaciğer rezeksiyonuydu (KCR). KCTX olan 39 hastanın CPS belli olan 36’sının dağılımı A, B, C olarak sırasıyla 18, 14, 4 hasta olarak bulundu. KCR yapılan 19 hastadan CPS bilinen 14’ünün dağılımı da A, B, C olarak sırası ile 9, 3, 2 hastaydı. KCTX ve KCR’nun sağ kalım açısından değerlendirmesinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p:0,09$). TAKE tedavisi alanlar Y⁹⁰ tedavisi alanlar sağ kalım açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.868$). Sorafenib tedavisi alanlarla tedavi almayan grup sağ kalım açısından karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptandı ($p:0.043$). Y⁹⁰ tedavisi alanlar ile tedavi almayanlar karşılaştırıldığında, beklenen sağ kalım süreleri ortancası, Y⁹⁰ tedavisi alanlar için 9 ay iken (min:7 - max:12 ay), hiç tedavi almayanlarda bu süre 3 ay (min:2 - max:4 ay) olarak gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 3.10. BCLC evresi belli olan/olmayan tüm hastaların (n:261) aldıkları tedaviler ve bu tedavilerin ay cinsinden sağ kalımları.

İlk Tedavi Adı	n (%)	Sağ Kalım (ay)
KCTX	46 (%22,11)	79,5
KCR	35 (%16,82)	50
RFA	13 (%6,25)	36,5
TAKE	23 (%11,05)	15,9
Y-90	21 (%10,09)	17,1
SORAFENİB	34 (%16,34)	9,5
PALYATİF	10 (%4,8)	8,2
İlk Tedavi Kaydı Olmayan	53 (%20,3*)	12
Sistemik KT	26 (%12,5)	14

*“İlk tedavi kaydı olmayan” grubu ne merkezimizde, ne de dış merkezde tedavi aldıklarına dair herhangi bir verisi olmayan hastalar oluşturmaktadır.

4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre HSK, dünya kanser sıralamasında altıncı, kansere bağlı ölümden (746.000 ölüm ile) ikinci sıradadır (1,2). HSK genellikle kronik karaciğer hastalığı ile ilişkilidir (4,5,6,7). Sirozun kendisi premalign lezyon olmamasına rağmen HSK, çoğunlukla siroz zemininde gelişmektedir (8). Hepatokarsinogenezde en önemli etiyolojik faktörler viral hepatitler (özellikle HBV veya HCV), alkol kullanımı ve aflatoksin maruziyetidir (4,5). HBV ve HCV'nin endemik olduğu bölgelerde HSK insidansı da yüksek seyretmektedir. Güney ve Batı Asya'da HBV endemik olup, bu bölgelerde HSK insidansı dünya geneline göre belirgin yüksek seyretmektedir.

Veri yetersizliği nedeniyle ülkemizde HSK'nın insidansı ve epidemiyolojisi net değildir. Ancak: hepatit B taşıyıcılığı ve coğrafi özellik göz önüne alındığında orta insidansdaki ülkeler arasına girmektedir (276).

2006-2016 yılları arasında başvuran hastaları ele aldığımız bu çalışmada merkezimizin coğrafi olarak net bir bölgeyi temsil etmemesi nedeniyle insidans açısından çıkarım yapmak doğru olmayacaktır. 261 hastadan oluşan popülasyonumuzla merkezimizde HSK'nın etiyolojik, klinik ve tedavideki genel eğilimi hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık.

Cinsiyet

HSK, dünya genelinde erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Ülkemizde Can ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı, 963 hastadan oluşan, çok merkezli HSK epidemiyolojisi çalışmasında 758 hasta erkek, 205 hasta kadın olmak üzere (hastaların sadece %21'i kadın) erkek/kadın oranı 4.8:1 raporlanmıştır (277). 98 HSK'lı hastanın ele alındığı Arhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların 86'sı erkek, 12'si kadın olduğu bildirilmiştir (278). Yine Alacacioğlu ve arkadaşlarının 221 HSK'lı hasta ile yaptıkları çalışmada erkek/kadın oranı 3.33 olarak bulunmuştur (279). Bağcı ve arkadaşlarının Ankara ve çevresindeki HSK olgularını değerlendirdiği çalışmalarında ise 51 hastanın erkek/kadın oranı 4.0 olarak saptanmıştır (280). Alanlı ve arkadaşlarının kendi merkezlerine başvuran HSK olgularını incelediği çalışmalarında 213 hastanın 172'si erkek, 41'i kadın olarak

belirtilmiştir (281). Dünya geneline bakıldığında da erkeklerde HSK insidansı kadınlara göre 4-5 kat fazladır (282). 2000-2010 yılları arası 47.040 HSK hastasından oluşan Amerika sağlık veri tabanının analizinde de hastaların %76 'sının erkek olduğu raporlanmıştır (283). Nitekim 680 hastadan oluşan Amerika kaynaklı başka bir çalışmada (284) hastaların üçte ikisini (%64,7), Singapur kaynaklı yeni başka bir çalışmada da 766 hastanın %76,9'unu erkeklerin oluşturduğu raporlanmıştır (285). Bizim çalışmamızda 261 HSK hastasının 228'i erkek (%87.3), 33'ü (%12.7) kadın saptandı. Erkek/kadın oranı 7:1 bulundu. Hem yerli çalışmalarla hem de yabancı çalışmalar ile uyumluydu.

Yaş dağılımı

HSK'nın dünyadaki yaş dağılımı bölgeye, cinsiyete ve etiyolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir. HSK insidansı yaşla birlikte artmakta, tanı anı yaş ortalamaları beşinci-altıncı dekalarda yoğunlaşmaktadır (276). Yüksek insidanslı toplum olan Çin ve Sahra-altı Afrika'da HSK sıklıkla daha genç yaşlarda tanı almaktadır. Bu değişiklik sıklıkla toplumda dominant olan hepatit virüsünün farklılığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. HBV taşıyıcılarının çoğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşırken, HCV taşıyıcıları özellikle daha ileri yaşta virüsle karşılaşmaktadırlar.

Ülkemizde; Can ve ark.'nın 2014'de yaptığı HSK epidemiyolojisi çalışmasında ortalama yaş kadınlarda 60 ± 13 , erkeklerde 61 ± 11 olarak raporlanmıştır (277). Alacacioğlu ve ark. (279) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62 ± 11.3 yıl, Arhan ve arkadaşlarının (278) yaptığı çalışmada 60.6 ± 9.6 yıl olarak bildirilmiştir. Singapur kaynaklı bir çalışmada ortalama yaş 69 olarak raporlanmıştır (285). Amerika kaynaklı yaklaşık 42 bin hastadan oluşan çalışmada da yaş dağılımı %44 oranında 50-64 arası, %44 oranında 65 yaş ve üzeri olarak raporlanmıştır (283). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması kadınlarda 60.7 ± 11.34 yıl, erkeklerde 61.27 ± 11.46 yıl bulunmuş (p: 0.771) olup, literatürle uyumludur. Tanı yaşının orta yaş grubunda yoğunlaşmasının nedeni altta yatan kronik karaciğer hastalığının ilerleme süreci, etiyolojisi viral enfeksiyon olanlarda uzamış enfeksiyon süresi, yaşla beraber immuntoleransın azalması, kilo alımı, diyabet gibi metabolik faktörlerin eklenmesi olabilir.

Etiyoloji

HSK hastalarının ortalama %70-90'ında majör risk faktörü kronik HBV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu, alkolik karaciğer hastalığı veya alkol dışı steatohepatit (ADSH) olan kronik karaciğer hastalığı veya siroz öyküsü bulunmaktadır (286,287). HSK gelişimine sebep olan ek risk faktörleri aflatoksin kontamine yiyecek kullanımı, diyabet, obezite, hemokromatoz ve çeşitli metabolik hastalıklar gibi genetik durumlardır (286,288,289).

Can ve arkadaşlarının (277) yaptığı çalışmada HSK hastalarının etiyolojisinde %57,6 ile HBV enfeksiyonu saptanırken, Okçu ve arkadaşlarının (290) yaptıkları çalışmada %45,6'sında, Bağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (280) %63'ünde HBV enfeksiyonu etiyolojik ajan olarak bulunmuştur. Uzunalimoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada (291) vakaların %56'sında, Alacacioğlu ve arkadaşlarının (279) yaptığı çalışmada vakaların %44,4'ünde, Arhan ve arkadaşlarının (278) yaptığı çalışmada vakaların %63,3'ünde yine HSK'nın en sık nedeni HBV enfeksiyonu olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da HBV enfeksiyonu 130 hasta ile %50,2 oranında en sık neden olarak bulundu. Ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak en sık neden HBV enfeksiyonu olarak bulunması aşılama oranlarının ya da başarısının yeterli olmadığına kanıtı gibi durmaktadır. Literatürde de kronik HBV enfeksiyonunun HSK etiyolojisindeki yerinin önemi bilindiğinden, HBV prevelansına göre ülkeler/bölgeler düşük, orta ve yüksek prevelanslı olarak adlandırılmıştır. Buna göre Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa ve Avusturalya düşük prevelanslı bölgeler iken; Doğu ve Güney Avrupa ile Orta Doğu orta prevelanslı; Çin, Asya'nın en güneyi ve Alt Sahara Afrika yüksek prevelanslı bölgelerdir (292,293). Nitekim -Asya güneyinde olan- Tayland kaynaklı bir çalışmada, ülkedeki tüm HSK olgularına %49,8 oranla en sık HBV enfeksiyonunun eşlik ettiği raporlanmış (294), Singapur kaynaklı bir diğer çalışmada da 766 hastanın %44'ünde (n:337) HBV eşliğinden bahsedilmiştir (285). Düşük-orta gelirli ülkelerde HBV enfeksiyonu yüksek gelirli ülkelere göre daha fazla görülmektedir (295). Buna göre “orta prevelanslı bölge” olarak atfedilen ülkemizde HBV'nin etiyolojide ilk neden olarak yer almaması için önleyici tek tedavi olan aşılama üzerine kampanyalar yapılarak aşılamanın yaygınlaştırılması gerektiği aşikardır.

Etiyolojide diğ er önemli bir neden HCV enfeksiyonudur. HCV'nin dünyada HSK'ya sebep olma oranı bölgesel değişiklik göstermektedir. Majör nedenin HCV enfeksiyonu olduğu bölgeler batı ülkeleri ve Afrika'dır (276). HCV ilişkili siroz gelişen hastalarda HSK gelişimi, sadece HCV enfeksiyonu olup sirozu olmayanlara göre 17 kat fazladır (296). HCV'nin hangi mekanizmalarla HSK'ya yol açtığı iyi bilinmemektedir. İntegrasyon yapmayan bir virüs olan HCV'nin, HSK gelişiminde direk rolü olduğu da düşünülmemektedir (297). HCV ilişkili HSK'nın sirozlu hastalarda daha fazla görülmesi; HCV'nin immun-aracılı hasar ve hepatosit turnoverını indirek yollarla etkilemesi, kronik hepatitten siroza ve sonunda HSK'ya uzanan süreçte etkisi olabileceğini göstermektedir (293). Alkol kullanımı, HCV ilişkili sirozda HSK gelişimini arttırmaktadır (295). Dünyadaki karaciğer kanserinin yaklaşık üçte biri HCV ilişkilidir (298). Genel olarak HCV ilişkili HSK görülme oranı, düşük-orta gelirli ülkelerde (%33) yüksek gelirli ülkelere göre (%20) daha fazladır (299). HCV enfeksiyonuna karşı aşı yoktur. Temel bulaş yolları olan parenteral bulaş ve kan yolu ile bulaşı önlemek için gerekli önlemleri almak HCV enfeksiyonu oranını azaltabilir. Ek olarak, yeni biyolojik direk etkili antiviral ajanların HCV taşıyıcılarında HSK gelişimini önleyici etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (300). Uzunalimoğlu ve arkadaşlarının Türkiye genelinde yaptığı çalışmada (291) %22.3'l k oranla HCV'nin HSK etiyolojisinde ikinci sırada olduğu gösterilmiştir. Alacacioğlu ve arkadaşlarının (279) yaptığı çalışmada %21.1 oranıyla, Doğan ve ark. (301) 2012'de yaptığı çalışmada %15.3 ile, Arhan ve arkadaşlarının (278) yaptığı çalışmada ise %22.5 ile HCV etiyolojide yine ikinci sırada yer almıştır. Bizim  alışmamızda HCV enfeksiyonu %14.6 (38 hasta) ile etiyolojide bilinen nedenler arasında ikinci sırada yer aldı. %12.3'  oluşturan 32 hasta ile alkol üçüncü sırada yer aldı. 76 hastanın etiyolojisi "diğer nedenler" olarak adlandırılmış olup, bu grubu ağırlıklı olarak alkol dışı steatohepatit olmak üzere, diğer nadir nedenlerin oluşturduğu düşünülmektedir. Bu grup hastalarda viral serum belirteçleri ve otoimmün markerlar negatif olup, birçoğunda biyopsi yapılamadan ya da tetkik edilemeden hasta kaybı gerçekleştiğinden bu gruba alınmak durumunda kalınmıştır.

Kronik karaciğer hastalığı varlığı

Arhan ve arkadaşlarının (278) yaptığı 98 vakalılık çalışmada, daha önceden kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda, bilinen hastalık süresi ile HSK tanısı arasında geçen ortalama süre 38.4 ay (min:0 – max:240) bulunmuştur.

394 hastanın ele alındığı Amerika kaynaklı bir çalışmada da, olguların %47,2'sinde (n:186) viral hepatit ve %36,5'inde (n:144) siroz olduğu görülmüş, olguların yaklaşık yarısı erken evrede (n:210, %53,2) daha az bir kısmı da ileri evrede HSK tanısı almıştır (302).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 261 hastanın 83'ünde (%31.8) HSK tanısı sırasında önceki karaciğer hastalık durumu biliniyordu. Geriye kalan 178 hastada (%68.2) ise karaciğerdeki hastalık durumu HSK ile eş zamanlı saptanmıştı. Kronik karaciğer hastalığı olduğunu bilmeyip HSK tanısı sonrası bu durumu belirlenen hastaların fazlalığı, kronik karaciğer hastalığının uzun süre semptomsuz gidebildiğini, kronik karaciğer hastalarının bir komplikasyon gelişene kadar gözden kaçabileceğini gösterir. Bu durum çalışmamızda olduğu sadece kronik viral hepatit hastalarının tanısının geç kalması ile ilgili olmayıp aynı zamanda, siroz hastalarının da çok geç tanı konulduğunun göstergesidir. Seksen üç hastada HSK ile karaciğer hastalığının ilk tespit zamanı arasındaki en kısa süre 1 ay, en uzun süre 485 ay, ortalama süre 117.1 ± 101 ay saptandı.

Çalışmamızda HSK tanısı konulduğunda önceden KKH olduğu bilinen ve bilinmeyen hastaların CPS skorları arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı olarak bulunmamıştır. Yine de, Child-A olanların %30.9'unda, Child-B olanların %40.9'unda, Child-C olanların %50'sinde KKH olduğu ve Child A'dan C'ye lineer artış olduğu gözlenmiştir. Klinik olarak anlamlı olan bu artışın istatistiksel olarak sınırda anlamsız çıkma nedeni hasta sayısı azlığı olarak düşünüldü ($p:0.059^*$). KKH ile BCLC evresi arasındaki ilişki için BCLC evre 0-A-B ve C-D olmak üzere iki grup olarak ele alındığında KKH olan grubun olmayanlara göre daha geç evre olan evre D'de tanı aldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.24$). BCLC evre 0-A-B evrelerinde kronik karaciğer hastalığı varlığı/yokluğu fark yaratmazken, kronik karaciğer hastalığı olanların D evresinde, hastalığı olmayanların C evresinde görülme oranı anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer evrelere nazaran BCLC evre D'de KKH görülme oranı anlamlı olarak daha fazladır ($p:0.05$). Kronik karaciğer hastalığı eşlik

etmeksizin de HSK gelişebildiği bilinmektedir. Ayrıca, siroz gibi karaciğerde kronik parankim hasarı yaratan hastalık eşliğinde BCLC evresinin daha ileri olması –eğer bu hastalar klinik takipte değilse- sürpriz değildir. (BCLC 0-A grubu birlikte, B-C-D grubu ayrı ele alınmıştır).

Literatürde HSK’da hasta takibinin sağ kalımı arttırdığı ve erken evrede tanı koymayı sağladığı görülmüş, bu nedenle hem EASL hem de AASLD kılavuzunda hasta takibi önerilmiştir. Bu bilgilerin de ışığında özellikle yüksek riskli olarak adlandırılan sirozlu popülasyonun ve viral enfeksiyon taşıyıcılarının takibinin HSK için önemli olduğu bizim çalışmamızda da görülmüştür.

Tanı anı CPS

Sirotik HSK hastalarında tanı anı karaciğerin durumunu belirlemek için kullanılan CPS’na bakıldığında yerli ve yabancı literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Can ve arkadaşlarının 963 HSK hastası ile yaptığı çalışmada %53.6 hasta CPS evre A, %26.3 hasta CPS evre B, %19.9 hasta CPS evre C’de tanı aldığı raporlanırken (277), Alacacioğlu ve arkadaşlarının (279) çalışmasında ise hastaların %35.6’sı Child A, %18.8’i Child B, %32.7’si Child C bulunmuştur. Singapur kaynaklı bir çalışmada (285) 766 hastanın tanı anında karaciğer fonksiyonunun %45,4 oranı ile en sık CPS evre B olduğu raporlanmıştır. Amerika kökenli bir çalışmada (284) ise 680 hastanın tanı anı %29,9’u CPS evre A, %57,1 ile en sık CPS evre B, %13’ü CPS evre C olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tanı anı hastaların CPS evrelemesi toplam 221 hastada değerlendirilmiş olup, 139 hasta ile en sık A grubunda (%62.9), 66 hasta ile B grubunda (%29.9), 16 hasta ile C grubunda (%7.2) bulunmuştur. 40 kişinin CPS’u veri eksikliği nedeni ile hesaplanamamış ya da kayıtlardan bulunamamıştır. Sonuçlarımız daha önce yapılan yerli çalışmalar ile uyumlu iken yabancı kaynaklara göre CPS evre B’den ziyade daha fazla CPS evre A’da tanı aldığını göstermektedir.

Tanı yöntemi

Semptomatik hale gelmiş HSK hastalarının sadece %0-10’u beş yıl yaşayabilmektedir. Bu nedenle hastalara tümör boyutu henüz küçük ve semptom oluşmadan erken dönemde tanı konularak küratif tedavi seçeneklerinin (cerrahi

rezeksiyon ve transplantasyon gibi) uygulanmasıyla 5 yıllık yaşam şansının yüksek olması, HSK'da erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır (276, 303-309). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği (EASL) (87) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Birliği'nin (AASLD) (89) güncellenmiş HSK tanı algoritmaları ışığında bizim çalışmamızda değerlendirilen 261 hastanın 153'ünde tanının (%58.6) biyopsi, 83'ünde (%31.8) radyolojik [dinamik BT veya MR'da tanınal görünüm olan erken arteryel fazda artmış tutulum, geç venöz fazda washout (tutulunun hızlı kaybolması)] bulgularla, 25'inde ise (%9.6) dış merkezde konulduğu görüldü. Biyopsi ile tanı konularının fazlalığı göze çarpmaktadır. Bunun nedeni özellikle onkologların tedavi süreci ileride karmaşıklaşabilecek olan HSK 'da tanıdan emin olmak istemesi, histolojik incelemede –henüz klinikte yeri olmasa da– biyokimyasal belirteç varlığı ve boyama özelliklerini bilmek istemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Viral etiyoloji ve kliniğe etkisi

HBV olanlarla HBV olmayan hastaların HSK tümör boyutu istatistiksel olarak incelendiğinde etyolojide HBV+ olanların tümör boyutu daha küçük saptandı (p:0.039). HDV pozitif olanlarda da durum aynı idi (p:0.026). HBV+HCV olan sadece 3 kişi olduğundan değerlendirilemedi. Etiyolojide alkol olanların da tümör boyutu daha küçük saptandı (p:0.037). Tüm etiyoloji nedenleri irdelendiğinde sağ kalım açısından birbirlerine göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde viral etyolojik faktörlerle tümör boyutundan ziyade multisentirite ilişkisi incelenmiş ve bir çalışmada (310) HBV'ye bağlı HSK'nın soliter, HCV'ye bağlı HSK'nın genelde multinodüler olduğu raporlanırken; diğerinde (311) bu açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir.

Bu amaçla incelendiğinde; çalışmamızda viral etiyoloji varlığının HSK hastalarında tümör sayısını etkilemediği saptandı (p:0.101).

Metastaz

HSK'nın literatürde özellikle akciğer, kemik, beyin, sürrenale olmak üzere nadir metastaz yaptığı bildirilmektedir. 347 HSK hastasından oluşan retrospektif bir çalışmada (312) tümör boyutu 5 cm üzeri olan ve çoklu yayılım gösteren hastalarda

metastazın daha sık olduğu raporlanmıştır. Alacacioğlu ve arkadaşlarının (279) yaptığı 221 vakalık çalışmada olguların 12'sinde (%5) ekstrahepatik yayılım olduğu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda 261 HSK hastasının gerek dinamik BT / MR'da, ya da PET-CT görüntüleme raporunda, gerekse cerrahi operasyon sırasında makroskopik olarak belirtilen, toplamda tanı anında 64 hastada (%25) metastaz saptandı. Buna göre ilk üç sırayı 17 hasta ile abdominal lenf nodu (%26.5), 12 hasta ile periton (%18.7), 10 hasta ile kemik (15.6) oluşturdu (Tablo 3.4). Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile metastaz varlığına etkiyen parametreler incelendiğinde BCLC evrelemesiyle (özellikle Evre D'de belirgin olmak üzere Evre C-D'de) metastaz arası ilişki belirgin saptandı ($p:0.01$). Üç ve üzeri tümör sayısı olanlarda metastaz, istatistiksel olarak daha sık saptandı ($p<0.001$). Yine metastazı olan grupta tümör boyutu, metastazı olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Tümör belirteci olarak AFP

Birçok kanserde olduğu gibi HSK'da da tümör belirteçleri tanı, evreleme, prognoz tahmini, rekürrens olasılığı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılmaktadır. Serum AFP düzeyi HSK için önemli bir tümör belirtecidir. AFP, USG ile kombine edildiğinde tanıya sadece %6-8 katkı sağlamaktadır. AFP'nin serolojik test olarak düşük performansının iki nedeni vardır. İlki sirozlu hastalarda HBV veya HCV'nin alevlenmesi; altta yatan hastalığın ilerlemesi ya da HSK gelişimi nedeniyle dalgalanabilen AFP değerlerinin olabileceği gerçeğidir(51). İkincisi ise erken evre tümörlerin %10-20 gibi (agresif atfedilen EpCAM pozitif alt grup) sadece küçük bir kısmının anormal AFP değerine sahip olmasıdır (52,53). Tanı amaçlı kullanıldığında 20 ng/mL değeri iyi duyarlılığa sahipken düşük özgüllüğe sahiptir. Ancak 200 ng/mL sınır değer olarak alındığında ise duyarlılık %22'ye düşerken özgüllük artmaktadır (54). Klinik takipte kullanım kolaylığı nedeniyle sAFP, çoğunlukla bakılmaya devam etmektedir. Ayrıca, sAFP'nin HSK taramasında USG ye tamamlayıcı olduğu ve klinik olarak erken evre tümör saptanma etkinliğini arttırdığını gösteren güncel çalışmalar mevcuttur (284,313). Karaciğerde yer kaplayan lezyon, görüntüleme kriterleriyle birlikte kullanıldığında sAFP için eşik seviye olarak 400 ng/ml üzerindeki değerlerin daha iyi bir araç olmasını sağladığını

gösteren çalışmalar da vardır (314,315). Nepal kaynaklı 348 hastadan oluşan bir çalışmada HSK'ların 285'inde (%82) belirgin yüksek serum AFP saptanmıştır (315). Yine İtalya'da (316) 1148 olgu ile yapılan bir çalışmada HSK'ların %42.1'inde sAFP düzeyinin 20 ng/ml'nin altında, %18'inde ise 400 ng/ml'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Alacacioğlu ve ark.'nın (279) yaptığı çalışmada olguların %38.9'unda sAFP 20 ng/ml'nin altında, %21.7'sinde ise 400 ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Özer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sAFP düzeyi %51.4 vakada >200 ng/ml tespit edilmiştir (317). Can ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (277) sAFP düzeyleri 862 HSK olgusunda değerlendirilebilmiş; %36.5'inde 5.8-20 ng/ml arası, %34.5'inde 20-400 ng/ml arası, %29'unda 400 ng/ml üzeri olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda sAFP değerinin ortalaması 4026.3 ± 12255.6 ng/ml saptandı (min:1 - max:60.000). AFP değeri 400 ng/ml'nin üzeri raporlanan 70 hasta (%29.2) bulundu. 66 HSK hastasının (%27.8) sAFP düzeyi laboratuvar alt sınırı olan 7 ng/dl'nin de altında iken, toplamda 97'sinin (%40,5) 20 ng/ml'nin altında olduğu saptandı. Bu bilgiler, sAFP düzeyinin HSK tanısında yetersiz olduğu kanısını desteklemektedir. Bu nedenle EASL ve AASLD gibi kabul gören kılavuzlarda tanı amaçlı kullanımı önerilmemektedir.

Ölçülen sAFP değer yüksekliği ile BCLC evresinde ilerleme arası ilişki anlamlı saptandı. Evre yükseldikçe sAFP düzeyinin de yükseldiği izlendi. BCLC Evre D grubunda sAFP yüksekliği diğer gruplara göre anlamlı olarak daha belirgin saptandı.

Çalışmamızda tümörün perihepatik ve intrahepatik vasküler yapılarla durumu hakkında sağlıklı veriye sadece PVT varlığı açısından ulaşılabildi. Buna göre tanı anında 64 hastada (%29.4) PVT saptandı. Üç değer aralığı ile gruplandırılan serum AFP değeri ile PVT ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; serum AFP>200 ng/dl olan HSK'lı hastalarda PVT riskinin, serum AFP<20 ng/dl olan gruba göre 4.7 kat daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca PVT olan grupta sAFP düzeyi anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı (p:0.002).

Serum AFP değeri ile metastaz arasında da anlamlı ilişki saptandı (p:0.002). Ancak cinsiyet ve yaş ile karaciğer dışı yayılım arasında ilişki bulunmadı. AFP değeri ile metastaz ilişkisinin direk raporlandığı yayın olmasa da Can ve

arkadaşlarının çalışmasında (277) AFP değeri arttıkça HSK evresinin de arttığından bahsedilmiştir.

AFP düzeyi ile tümör sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü fakat zayıf ilişki bulunmuştur ($r:0.171$, $p:0.009$)

AFP düzeyi ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü fakat zayıf ilişki bulunmuştur ($r:0.227$, $p:0.001$)

AFP değeri arttıkça sağkalım kötüye gitmektedir ($p:0.005$).

Bu açıdan bakıldığında, sAFP değeri yüksek olan HSK grubunda sAFP değeri ile BCLC evreleme, portal ven trombozu varlığı, metastaz, tümör sayısı ve boyutu arasında istatistiksel anlamlı ilişkiler bulunması, hastalığın tanısından ziyade takibinde ve prognoz değerlendirmesinde kullanılabilecek yararlı biyokimyasal belirteç olduğunu desteklemektedir. Alacacioğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada da düşük titredeki AFP düzeyinin bağımsız olumlu prognostik faktörlerden birisi olduğu bildirilmiştir (279).

Jia HL ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da (318) sAFP değeri ile tümör sayısı, tümör çapı ve TNM evresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Benzer bir şekilde Xu ve arkadaşlarının 3050 hastadan oluşan çalışmasında da (319) tümör çapı ve vasküler invazyon ile artan sAFP değeri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Ho ve arkadaşlarının çalışmasında da (320) BCLC evresi arttıkça sAFP değeri, CPS ve MELD skorunun arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızla uyumludur.

Skorlamalar ve evreleme

Çalışmamızdaki hastaların Child-Pugh ve MELD skoru ile BCLC evrelemesine göre dağılımı Tablo 3.7'de verilmiştir. BCLC evresi belirlenebilen 130 hastanın tanı anı dağılımı; BCLC evre 0'da bir hasta (%0.7), evre A'da sekiz hasta (%6.1), evre B'de 7 hasta (%5.3), evre C'de 77 hasta (%59,2), son dönem HSK olan BCLC evre D'de 37 hastanın (%28,4) tanı aldığı görüldü. Buna göre hastalara %59 oranıyla en fazla evre C ve bunu takiben evre D'de tanı konması dikkat çekicidir. İspanya'da 686 HSK hastası ile yapılan güncel bir çalışmada (321) tanı anı BCLC evre dağılımı Evre 0'da %11, Evre A'da %43, Evre B'de %19, Evre C'de %16, Evre D'de %11 olarak raporlanmıştır. Singapur'da 766 hastadan oluşan çalışmada (285) ise BCLC evre 0, A, B, C ve D sırasıyla %2.6, %35.9, %15.8,

%29, %16.7 olmak üzere sırasıyla en fazla evre A ve C’de tanı aldıkları belirtilmiştir. Tayland kaynaklı başka bir çalışmada ise, BCLC evre 0 %9, evre A %16, evre B %38, evre C %11, evre D %26 olarak raporlanmıştır (294). Kanada kaynaklı 399 hastadan oluşan çalışmada ise (322) tanı anı BCLC; kür şansı olan BCLC evre 0/A %64.6, diğer evreler B/C/D ise %35,3 olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda tanı anı hastaların %87’si ileri evre HSK olan BCLC evre C ve D idi. Yabancı kaynaklara göre daha geç evrede tanı koyduğumuz göze çarpmaktadır. Bunun nedeni üçüncü basamak olan merkezimize hastaların geç refere edilmesi, hastaların klinik takip uyumsuzluğu, kontrole düzenli gelmemeleri, ayrıca viral hepatitli hastaların hepatolog tarafından takip edilmemesi olabilir.

Child-Pugh skoru hesaplanan 221 siroz hastasının dağılımı CPS A’da 139 hasta (%53,3), B’de 66 hasta (%25,3), C’de 16 hasta (%6,1) idi. CPS’daki bu dağılım Can ve arkadaşlarının yaptığı yerli çalışma ile koreledir (277). Amerika kaynaklı bir çalışmada (284) %29.9 oranında CPS-A, %57.1 oranında CPS-B raporlanmıştır.

MELD skoruna göre hastalar üç gruba ayrılarak incelendi. Popülasyonun %51,6’sının (n:114) tanı anı MELD skoru 10’un altındaydı. 99 hastanın (%44,8) MELD skoru 10-20 arasındayken, sadece 8 hastada (%3,6) 20 ve üzeri bulundu. Child A’da ortalama yaşam süresi 14 ayken, bu süre Child C’de üç aydı. MELD skoru <10 olan 114 olgu 30,9 ay yaşarken, MELD skoru 10-20 arasında olanların ortalama sağkalımı 25.6 ay, 20’nin üzerinde olanlarda ise bu süre 52.5 aya yükselmiştir.

Child ve MELD skoru ölüm oranı bakımından ayrı ayrı sağ kalım analizinde ele alındığında Child skorunun grupları arasında ölüm oranı farklılık göstermezken MELD>20 olan grupta sağ kalım oranı belirli yüksek çıkmıştır. Bu durum MELD>20 olanların KCTX’e yönlendirilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim verilerimize göre MELD skoru, Child skorlamasına göre daha üstün gibi durmaktadır. 269 çalışmadan yapılan metaanalize göre (323), 44 çalışmada MELD skoru, 16 çalışmada Child Skoru üstün görülmüş, 99’unda istatistiksel fark bulunmamış ($p \geq 0.05$), 110’unda ise istatistiksel anlamlılık raporlanmamıştır.

Tedaviler

Verilen tedaviler BCLC evresi belli olan/olmayan tüm hastalarda incelendiğinde, toplamda 261 hastamızdan “ilk tedavi kaydı olmayan” 53 hasta çıkarıldı. Geri kalan 208 hastanın %95,1’i (198 hasta) tedavi almış, %4,8’inde (10 hasta) sadece destek tedavide kalınmıştı. Kemoembolizasyon (%11,05) ve sorafenib (%16,34) gibi küratif olmayan tedavi alanların %27.39; cerrahi rezeksiyon (%16.82), karaciğer transplantasyonu (%22.11) ve radyofrekans ablasyon (%6,.5) gibi küratif olduğu kabul edilen tedavilerin ise hastaların ancak %45,8’inde uygulanabildiği, %10.09’una Y-90, %12.5’ine sorafenib dışı sistemik kemoterapi verildiği, %4.8’inin ise destek tedavi aldığı görüldü (**Tablo 3.10**).

Selby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (285) 766 HSK hastasının aldığı tedavi dağılımı ise %1.3 (n:10) KCTX, %22.3 (n:171) KCR, %12.8 (n:98) RFA, %17.2 (n:132) TAKE, %17.4 (n:133) sistemik kemoterapi, %29 (n:222) destek tedavi olarak raporlanmıştır. Yabancı literatürle kıyasladığımızda KCTX oranımızın (%22.11 & %1.3) daha yüksek olduğu göze çarptı. Bunun sebebi incelendiğinde; 8 hastada RFA uygunluğu varken KCTX yapılmış olabileceği görüldü. EASL kılavuzunda, BCLC’ye uygun tedavi şemasında RFA ve ya KCTX ayırımı hastalık ilişkili “bilirubin yüksekliği /portal basınç artışı” varlığı belirlemekte; hastalık ilişkili ise RFA, değilse KCTX önerilmektedir. Bahsi geçen 8 hastanın 4’ünde siroz varlığı, 2’sinde canlı donör bulunması RFA yerine Tx kararı verilmesine sebep olduğunu düşünmekteyiz (2 hastada yorum yapabilmek için yeterli veriye ulaşamadı). Ayrıca karşılaştırdığımız Selby ve arkadaşlarının çalışmasında Y-90 ve sorafenib dışı sistemik tedavi verilmesinden bahsedilmemiştir. Bu tedavilerin olmaması karşılaştırma yaptığımız yüzdeyi değiştirmektedir. Çalışmamızda 26 hasta (%10) sorafenib dışı sistemik tedavi almıştı. EASL kılavuzunda bu tedavilerin yeri bulunmamaktadır. Onkolojinin genel kabul gören kılavuzu olan NCCN’de performans durumu ya da komorbiditesi nedeniyle operasyona uygunsuz hastalar ile metastatik ya da yaygın karaciğer tutulumlu hastalarda sistemik tedavi içinde sorafenib dışı kemoterapiye yer verilmektedir. Yine de alt açıklamada, bu kullanımı çok sınırlı sayıda verinin desteklediği ve “klinik çalışma” amacıyla seçilmesi gerektiği belirtilmiştir (324).

Tablo 4.1. Tüm hastalarda (n:261) verilen ilk tedavilere göre sağ kalımın istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	KCTX	KCR	RFA	TAKE	Y-90	Srfnb	Palyf	Yok	sKT
KCTX									
KCR	.076*								
RFA	.351	.851*							
TAKE	.000	.009*	.003*						
Y-90	.000	.006	.026*	.908*					
Srfnb	.000	.000	.000	.024*	.014*				
Palytf	.000	.000	.000	.019*	.067*	.478			
Yok	.000	.000	.000	.030	.013	.665	.746		
sKT	.000	.000	.003	.235	.272*	.385*	.218*	.260	

(* işaretli olan p değerleri, karşılaştırma yapılan 13 tedavi ikilisini göstermektedir.)

Tüm hastalarda (n:261) verilen ilk tedavilere göre sağ kalımın istatistiksel olarak pairwise yöntemiyle yapılan bu karşılaştırmasında bonferroni doğrulaması ile 13 tedavi çifti birbiriyle kıyaslandı (*KCR&KCTX, *KCR&RFA, *KCR&TAKE, *RFA&TAKE, *RFA&Y-90, *TAKE&Y-90, *TAKE&Sorafenib, *TAKE&Palyatif, *Y-90&Sorafenib, *Y-90&Palyatif, *Y-90&Sistemik KT, *Sistemik KT&Sorafenib, *Sistemik KT&Palyatif). (Tabloda p değerleri verilmiş olup burada anlamlı olan p değeri, alfa değerinin 13'e bölünmesi ile oluşan <0.0038'dir). Buna göre p:0.0030 değeri ile sadece RFA'nın, TAKE'ye göre istatistiksel anlamlı genel sağ kalım avantajı sağladığı görülmüştür (tablodaki pairwiseda p değeri .000 olanlar klinik olarak zaten beklenen üstünlükler olduğu için pairwise'a katılmamıştır.)

Hastalarımız tanı anı BCLC evrelerine göre kategorize edilerek verilen tedavileri incelendiğinde ise dağılım **Tablo 3.9'**da verilmiştir.

Medikal kayıtlardan, hasta raporlarından ve arşivden inceleme ile bakıldığında BCLC evresi belli olan 26 hastada hiç bir ilaç ya da tedavi raporu bulunmamıştır. Palyatif tedavi dahi almayan bu grup, "Hiç tedavi almayan" olarak adlandırıldı. BCLC evresine göre dağılımı Evre-C'de 12, Evre-D'de 14'tü.

BCLC Evrelemesine Göre İlk Tedavilerin Yorumu

Sorafenib

İlk tedavi olarak en fazla tercih edilen sorafenib grubu (n:22) olup, bu hastaların BCLC evresine göre dağılımı: BCLC evre B'de 1, BCLC evre C'de 16, BCLC evre D'de 5 tanedir. Kılavuzda sorafenib tedavisi BCLC evre C'de önerilmektedir. Buna göre evre B'de önerilen TAKE tedavisi yerine -hastanın kitlesinin büyüklüğü (8 cm) ve multiple olması nedeniyle- dış merkezde sorafenib tercih edildiği, sorafenib sonrası merkezimizde TAKE yapıldığı görüldü. Literatürde, Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (325). TAKE+sorafenib alanlarla sadece sorafenib alanlar kıyaslanmış hastalık kontrol oranı, sağ kalım ve hastalık ilerleme süresi bakımından kombine tedavi almanın daha iyi olduğu raporlanmıştır. TAKE sonrası sorafenib tedavisine geçilen hastalarda bunun gibi bir yaklaşım tercih edilmiş olabilir.

Evre D'de ise kılavuzda yalnızca destek tedavi önerilmektedir. Sorafenib verilmiş olan 5 hasta incelendiğinde; iki hastada Child A ancak performans skoru 3 belirtildiği, bir hastada daha önceden böbrek nakilli olduğu için tercih edildiği görüldü. Kalan iki hastada Evre D olduğu bilinerek onkoloji tarafından sorafenib uygun görülmüştür. Onkoloji kılavuzu olan NCCN'de HSK tedavisi BCLC evreleme sistemine göre değil, daha çok CPS ve performans skoru göz önüne alınarak yapılmaktadır. Bu hastalarda CPS-A ya da B olduğu için sorafenib verilebildiği düşünülmüştür.

KCR

Verilen tedavilerde ikinci sırada toplam 16 hastayla ilk tedavi yaklaşımı olarak karaciğer rezeksiyonu (KCR) yapıldığı görüldü. KCR yapılanların BCLC evre dağılımı ise; evre 0'da 1, evre A'da 2, evre B'de 2, evre C'de 8, evre D'de 3 idi. EASL'da KCR, sadece BCLC evre 0'da önerilmektedir. Endikasyon dışı KCR yapılan hastalar incelendi.

BCLC Evre A'da KCR yapılan 2 hastadan biri 78 yaşında olup, 3 cm'lik tek tümöre sahipti. Hastanın yaşı ve tümörün yerleşimi nedeni ile rezeksiyon tercih edilmiş olabilir. Diğer hastaya ise önce dış merkezde KCR yapıldığı, takibinde merkezimizde KCTX yapıldığı görüldü.

BCLC Evre B’de EASL’da sadece TAKE tedavisi önerilmekteyken merkezimizde KCR yapılan 2 hastadan birinin nakil sırasında beklemekteyken KCR yapıldığı, diğer hastanın ise ultrasonda adenom / kist ayırımı yapılamadığı için dış merkezden genel cerrahiye gönderilip KCR ile tanı ve dolayısıyla ilk tedaviyi aldığı görüldü.

BCLC Evre C’de EASL’da sorafenib önerilmektedir. Çalışmamızda bu gruptaki 8 hastaya ilk tedavide KCR yapılmış idi. Üç hastaya KCR yapıp akabinde sorafenib verildiği görüldü. Literatürde de bir çalışmada, BCLC evre-C’de, rezeksiyon sonrası adjuvan sorafenib verilen hastaların yalnızca sorafenib alanlara göre sağ kalımlarının daha iyi olduğu raporlanmıştır (326). Bu açıdan bakıldığında yaklaşımın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Evre-D’de üç hastaya KCR yapılmış idi. Üç hastanın da genel cerrahide direk KCR ile tanı alarak tıbbi onkolojiye devredildiği görüldü.

KCTX

KCTX’in BCLC evresi belli olan 11 hastaya ilk tedavi olarak yapıldığı, dağılımının ise evre A, B, C ve D’de sırasıyla 1, 1, 4 ve 5 hasta olduğu görüldü.

Kılavuza göre KCTX yapılması önerilmeyen B, C ve D evresinde KCTX yapıldığı görüldü. Evre B’deki 1 hasta MILAN kriterine göre değil UCSF kriterine uygundu (6 cm’lik tek tümör ile). BCLC evre C’yi sağlayan koşullardan biri de hastaların performans skorunun (ECOG) bir ve üzeri olmasıdır. Çalışmamızda bu hastaların muayene notlarında ECOG bir (1) olarak yazıldığından hastaların BCLC evre C’de kabul edildiği görüldü. BCLC evre C’de olmasına rağmen KCTX yapılan - belki de doğru performansı 0 olan- bu hastaların varlığı, performans skorlamasının klinik değerlendirilmesinin uygulama zorluğu olduğunu düşündürdü. Ayrıca BCLC evrelemede bilindiği gibi portal invazyon varlığı evreyi direk C yapmaktadır. İki hasta portal invazyon varlığı nedeni ile evre C’de olmasına karşın tümör çapı büyüklüğü ile MILAN kriterine uymasa da UCSF kriterine uygun olarak KCTX yapıldığı görüldü. Diğer hastalara her iki kritere de uygun olmadığı halde Evre C ve Evre D’de canlı vericiden KCTX yapılmıştı. EASL kılavuzunda canlı vericili nakillerin kriterleri genişletme çalışmaları için değerlendirilmesi gereken fırsat olduğundan bahsetmektedir.

BCLC evresi belirlenebilen / belirlenemeyen tüm hastalar ele alındığında (n:261) cerrahi tedavileri alan 81 hastanın 46'sı karaciğer transplantasyonu (KCTX), 35'i karaciğer rezeksiyonuydu (KCR). KCTX olan 46 hastanın CPS belli olan 43'ünün dağılımı A, B, C olarak sırasıyla 23, 16, 4 hasta olarak bulundu. KCR yapılan 35 hastadan CPS bilinen 27'sinin dağılımı da A, B, C olarak sırası ile 19, 6, 2 hastaydı. Kaplan Meier yöntemi ile bakılan genel sağ kalımda KCTX ve KCR'nun genel sağ kalım açısından değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,09). Beş yıllık sağ kalımları ise KCTX'de %54, KCR'de ise %29 olarak izlendi.

TAKE

Çalışmamızda TAKE, ilk verilen tedavi tercihinde üçüncü sırada yer almaktaydı. TAKE alan 15 kişilik hasta grubunun BCLC evre dağılımı A, B, C, D olmak üzere sırayla 2, 1, 10, 2 idi. Kılavuzda TAKE tedavisi Evre B'de önerilmektedir. Evre A'da bir hastaya tümörün diyaframa yakın komşuluğu nedeniyle RFA yerine TAKE tercih edildiği, diğer hastanın dış merkezde ilk tedaviyi alarak geldiği görüldü. Evre C'de sorafenib yerine TAKE verilen 10 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalardan biri dış merkezde tedavi almıştı. Dört hastanın tümör sayısı yalnızca bir tane olduğu için TAKE'nin sorafenibe tercih edilmiş olabileceği düşünüldü. Kalan beş hasta EASL'a göre endikasyon dışı bu tedaviyi almıştı. NCCN'e göre TAKE tedavisi sonrası sorafenib verilmesi kontrendike olmadığından bu tedavinin klinik olarak uygun görülen vakalarda uygulandığı kanısındayız.

2017 NCCN'de lokorejyonel tedavi önerilerinde 5 cm üzeri rezeke edilemeyen/ operasyona uygunsuz lezyonların arteriyel tedavi (TAKE /TARE) veya sorafenib için değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca arteriyel tedavilerin –selektif segmental enjeksiyon yapılmayacaksa- bilirubin> 3 mg/dl olanlarda, ana portal ven trombozu olan ve CPS-C olanlarda rölatif kontrendike olduğu belirtilmektedir.

BCLC evre D'de 2 hastaya TAKE tedavisi verilmiş. EASL kılavuzuna uygun olmayan bu durumun, bu hastaların takipteki sağ kalımlarının 1 ay bile olmadığı görülerek, gereksiz koruyucu tedavi yaklaşımı sunulduğu kanısındayız.

Sistemik kemoterapi

İlk olarak sorafenib dışı sistemik kemoterapi alan 14 hasta vardı. Sırayla BCLC evre C'deki 12 hastaya ve BCLC evre D'de 2 hastaya sorafenib dışı sistemik kemoterapi verildiği görüldü. Sorafenib dışı sistemik kemoterapi EASL'da önerilmemektedir. NCCN'de ise klinik çalışma kapsamında uygulanabileceğinden bahseder. Evre C'de 12 hastanın 10'unda sistemik kemoterapi sonrası sorafenib verildiği görüldü. Algoritmada yer almayan bu tedavi tercihinin nedeninin o dönemde sorafenib geri ödeme kapsamının kemoterapiye dirençli olan hastaları içermesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Diğer iki hasta sistemik kemoterapi sonrası vefat ettiğinden tedavi devam planının nasıl olduğuna dair yorum yapılamamıştır. Evre-D'de kemoterapi alan iki hasta da dış merkezde tedavi alarak gelmişti.

Destek tedavi

İleri evre HSK olan BCLC evre C'de 2, D'de 6 hasta olmak üzere toplam 8 hasta palyatif tedavi aldı.

RFA

İlk tedavi yaklaşımı RFA olan 4 hastanın dağılımı ise BCLC evre A'da 2, BCLC evre C'de 2 idi. Normalde RFA, sadece Evre-A'da önerilmekte olup BCLC Evre C'de pek önerilmemektedir. Evre C'de RFA yapılan 2 hastanın biri dış merkezde tedavi alıp gelirken diğerinin genel cerrahi tarafından dinamik BT'de safra kesesine invazyon şüphesi nedeni ile olgu adına inoperable olarak yorumlandığı, ancak gastroenteroloji tarafından tekrar değerlendirilerek hastaya RFA planlandığı görüldü. İlk değerlendirmede safra kesesine invazyon nedeni ile evre C kabul edilen hastanın bu görüntüleme özelliğinin belki de klinikle uyumsuz olması nedeni ile kabul edilmediği düşünüldü. Bu hastanın takibinde KCTX için hazırlık yapıldığı ve bekleme sırasında köprü olarak TAKE tedavisi verildiği de göz önüne alınırsa ilk görüntülemenin yanlış yorumlandığı kanısındayız.

SIRT (Y90 ya da TARE)

Yeni dönem tedavilerden olan Y⁹⁰ (SIRT ya da TARE) tedavisi alan 14 hasta olduğu ve 11 hasta ile en fazla BCLC evre C’de uygulandığı görüldü. Bu tedavi henüz EASL ve AASLD kılavuzuna girmemiştir. Ancak direk tümörü besleyen intraarteryel yol kullanıldığından daha az sistemik yan etki ve daha fazla tümör hedefli tedavi sağladığından yankı uyandırmıştır. 2017 NCCN kılavuzunda direk arteryel tedaviler (Y90 ve TAKE) ana portal ven trombozu ve CPS-C olanlarda rölatif kontrendikedir.

TAKE tedavisi alan 15 hasta ile Y⁹⁰ tedavisi alan 14 hasta sağ kalım açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.868). Sorafenib tedavisi alan 22 hasta ile tedavi almayan 26 hasta genel sağ kalım açısından karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptandı (p:0.043). Bir yıllık sağ kalımları ise sorafenib alan grupta %11, tedavi almayan grupta %10 olmak üzere benzer bulunmuştur. Y⁹⁰ tedavisi alanlar (n:14) ile hiç tedavi almayanlar (n:26) karşılaştırıldığında, beklenen sağ kalım süreleri ortancası, Y⁹⁰ tedavisi alanlar için 10 ay iken (min: 7-max: 12 ay), hiç tedavi almayanlarda bu süre 3 ay (min: 2- max: 4 ay) olarak gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Sorafenib tedavisinin kılavuzlara kabul edilme sürecinin tedavi almayan hastalara göre sağ kalımı uzatma ile sağlandığı düşünülürse Y-90 tedavisinin de yakında kılavuzlara gireceği öngörülebilir. Yukarıda da belirtildiği gibi TAKE ile Y⁹⁰’ın sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak farklı görülme de portal ven trombozunda uygulanabilirliği ile Y90 tedavisi daha avantajlı olup “tek alternatif” olarak durmaktadır.

Transplant ve MILAN

Tanı anı MILAN kriterlerine uyan 65 hastanın sadece 32’sine karaciğer transplantı yapıldığı, kalan 33 hastaya ise transplant dışı tedaviler verildiği görüldü. Bu 33 hastanın 15’ine diğer bir küratif tedavi olan karaciğer rezeksiyonu yapıldığı, 6 hastanın tedavisine başka merkezde devam ettiği, 6 hastaya RFA, 4 hastaya TAKE, bir hastaya Y⁹⁰ tedavi verildiği, bir hastaya ise tedaviyi reddettiği için palyatif tedavi verildiği görüldü. Bu hastalar incelendiğinde KCR yapılanların 6 tanesi genel cerrahiye karaciğerde kitle ile dış merkezden gönderilen ve operasyon

sonrası takibe gelmeyen hastaların oluşturduğu, 4 hastanın KCTX listesinde beklerken KCR yapıldığı, bir hastanın BCLC evre 0 olduğundan, bir hastada alkol alımının aktif devam etmesine bağlı olarak KCTX yerine KCR tercih edilmiş olabileceği düşünüldü. Bir hasta BCLC evre B olmasına karşın 4 cm'lik tek lezyonu (MILAN kriterine uygun olsa da) nedeni ile KCR tercih edildiği görüldü. İki hastada yorum yapılamadı. EASL kılavuzu BCLC evre 0 da tek, 2 cm altı tümörlerde, eşlik eden -hastalık ilişkili- portal hipertansiyon ya da hiperbilirubinemi yoksa KCR önermektedir. Bu evredeki tüm hastalar aslında bakılırsa MILAN kriterine uygun hastalardır. Hastalık ilişkili değilse hiperbilirubinemi ve portal hipertansiyon varlığında tümör sayısı üçten az, her biri 3cm ve altı büyüklükte ise KCTX önerilmektedir. Literatürde KCR ile KCTX'i erken evre HSK tedavisinde kıyaslayan yayınlar bulunmaktadır. Bunların birinde (327) CPS-A ve portal hipertansiyonu olan hastalarda yapılan karşılaştırmada sağ kalım bulgularının benzer olduğu, bir diğerinde ise karaciğer rezervi korunmuş hastalarda sağ kalımda KCR'nin KCTX'e üstün olduğunu belirtmiştir (328).

MILAN kriterlerine uyduğu halde RFA yapılan 6 hasta incelendi. Birinde ikinci primer olarak HSK geliştiği (ilk primeri khdak idi) için, dört hastada nakil listesinde iken köprü tedavi amacıyla RFA yapıldığı görüldü. Diğer hastanın tedavi yorumu kayıt eksiklikleri nedeni ile değerlendirilemedi. TAKE yapılan dört hasta da TX listesinde iken köprü tedavi olarak bu tedaviyi almıştı. Y-90 alan tek hasta ise transplantı reddettiği için önce Y-90 sonra TAKE tedavisi almıştı. EASL kılavuzu, nakil listesinde beklerken eğer süreç altı ayı aşacaksa hastalığın ilerleme riskine karşın -uygun hastalarda- köprü tedavi olarak ilk seçenek lokal ablatif tedavileri, ikinci seçenek olarak da kemoembolizasyonu önerilmektedir. Bu açıdan bakıldığında merkezimizdeki yaklaşım uygun bulunmuştur.

MILAN kriterlerine uygun olarak karaciğer transplantı yapılan 32 hastayla, rezeksiyon yapılan 15 hastanın sağ kalımı karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.386). Ancak bu durum hasta sayısı azlığından olabilir.

KCTX yapılan toplam 52 hastanın 32'si MILAN kriterlerini taşıırken, 20'si taşımamaktaydı (4 hastanın preoperatif görüntüleme kaydına ulaşamadığından yorum 16 hasta üzerinde yapılmıştır). Bu hastalardan birinin kriterlerin kabul olduğu 2008'den öncesinde (2005) nakil olduğu, 15'inin ise 2009-2016 yılları

arasında olduğu görüldü. MILAN kriterlerine uymamasına rağmen 15 hastadan 12'si UCSF kriterlerine (tek tümör < 6,5 cm veya en büyüğü <4,5 cm en fazla 3 nodül veya toplam tümör çapı < 8 cm) uygundu. Bu kriterlere uygun olarak KCTX yapıldığı düşünüldü. UCSF kriteri baz alınarak yapılan 12 nakilin sağ kalımının MILAN kriteri ile yapılan 33 hastaninkine sağ kalımlarının benzer olduğu görülmüştür. Literatürde buna benzer çalışmalar mevcuttur (329,330). Üç HSK olgusu (10 cm, 13 cm, 9,7 cm tek tümörlü olgular) bu kriterlere de uymuyordu. Bu üç hastadan ikisi canlı vericiden nakilli olup ortalama yaşam süreleri 14 ay idi. Bu UCSF'nin de ötesinde, canlı vericili olduğu için denenen olgular olarak yorumlandı. Diğerisi ise 9,7 cm boyutunda tek tümör ile kadavradan karaciğer nakli olan HSK olgusu olup halen yaşamaktadır (7 yılı aşan süre). Bu vakaya da bekleme listesinde doku uyumu olan tek hasta olarak genişletme kriteri içinde KCTX yapıldığı düşünüldü.

MILAN kriterlerine sahip olarak karaciğer transplantı yapılan HSK hastalarında 5 yıllık sağ kalım Avrupa (ELTR) ve Amerika'da (OPTN) %65-78 (140,141) olup, bizde 33 hastanın verisinde %51 olarak saptandı. Daha düşük saptanan sağ kalım oranımız hasta sayısı azlığı ya da MILAN dışı genişletme kriteri olan UCSF kriteri ile nakil yapılmış daha ileri evre hastaların varlığından kaynaklanıyor olabilir. Gene de bunu etkileyen faktörlerin ileri araştırmayla da incelenmesi gerektiği kanısındayız.

Sağ kalım

Alacacioğlu ve arkadaşlarının (279) yaptığı çalışmada ortalama sağkalım 4 ay (min. 1 ay, max. 50 ay) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ölenlerin sağ kalımına bakıldığında ortalama sağ kalım 6 ay bulunurken, yaşayanlar da dahil edildiğinde ortalama sağkalım 11.9 ay bulundu. 261 hastanın 194'ü (%74.3) on yılda öldü. Hastaların bir yıllık sağkalımı %32, üç yıllık sağkalımı %19, beş yıllık sağkalımı %16 idi. Literatürde HSK için genel sağkalım bir çalışmada Amerika'da 14.2 ay (302) (394 hasta - 8 yıllık izlem ile) raporlanırken, en yüksek 5 yıllık sağ kalım Japonya'da %39-44, İngiltere'de 5 yıllık sağ kalım %26, Ontorino'da %22 (322) raporlanmıştır. Yine başka çalışmalarda 2002-2008 arası 5 yıllık sağ kalım Amerika'da %15, 2000-2007 arası Avrupa'da da %12 olarak raporlanmıştır (295).

Sağ kalımdaki bu farklılık bir çok etkenden kaynaklanıyor olabilir. En başta Asya’da etyolojide HBV enfeksiyonu başı çekerken, Avrupa ve Amerika’da HCV ilk sırada yer almaktadır. Aşılama, hasta takip ve sağlık hizmetine ulaşma oranı daha yüksek olan batı toplumuna nazaran Japonya’da sağ kalımın daha fazla olmasının bir sebebi etyoloji olabilir. Diğer sebeplerden biri de HSK etyolojisinde farklı olduklarını bilerek –daha çok batı toplumlarının verileri ile oluşturulmuş- EASL dışı, kendi skorlama ve tedavi algoritmalarını oluşturmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Beş yıllık sağ kalım oranımız %16 ile Amerika ve Avrupa’dan (sırasıyla %15 ve %12) daha iyiymiş gibi görünse de bizim çalışmamız 2006-2016 yılları arasında olup burada belirtilen yabancı çalışmalar ise 2000-2007 yılları arasındaki verileri kapsamaktadır. Hepatosellüler kanser tanı ve tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler olduğundan yaklaşık 10 yıl ara ile toplanmış sonuçların birebir karşılaştırılmasının doğru olmayacağını düşünmekteyiz.

Cinsiyet ile sağkalım arası ilişki incelendiğinde, literatürde 704 HSK hastasından oluşan bir çalışmada (332) birinci yılda erkeklerde sağkalım %40.6, üçüncü yılda %23.8; kadınlarda ise birinci yılda %73.5, üçüncü yılda ise %50.3 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise erkeklerde birinci yıl %48, üçüncü yıl %24; kadınlarda birinci yıl %59, üçüncü yıl %34 olup, literatürle uyumlu olarak sağ kalım kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuştur. Ancak cinsiyetin ve yaşı sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tümör çapı arttıkça sağkalımda azalma saptandı (p:0.001). Bu verilere paralel olarak BCLC evresi ve CPS arttıkça sağkalım oranları beklenen şekilde daha düşüktü.

Hasta takibinde 6 aylık periyotlarla karaciğer ultrasonu ve sAFP bakılması önerilmektedir. Ancak çalışmamızda göze çarpan bir durum da ultrasonla takip edilen 9 hastada radyolojik olarak “hemanjiom”, ”kistik görünüm” ya da “rejenerasyon nodülü” olarak nitelendirilen lezyonların daha sonra takipte ileri görüntüleme yöntemleri (dinamik BT / MR) veya biyopsi ile HSK tanısı aldığı gerçeğidir. Literatürde de ultrason ile rejenerasyon nodülü ve erken evre HSK ayırımının zorluğundan bahsedilmektedir. Bu nedenle, erken tanıda kür şansı olan HSK’nın görüntülemeye ayırt edici özelliklerini ortaya çıkaran yeni, ulaşılması kolay, maliyet etkin yöntemlerin geliştirilmesi gerektiği kanısındayız.

HSK takibinde hasta uyum zorluğundan bahseden yayınlar mevcuttur. Örneğin; HCV enfekte hastaları ele alan bir çalışmada sadece %5,7 hastanın HSK tanısından 2 yıl öncesine kadar 6 ayda bir takip edildiğini bildirmiştir (333).

Sirozlu hastaların değerlendirilmesini ele alan Amerika SEER ekibi (Survey, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) olguların sadece %17'sinin düzenli takip edildiğini, hastaların %38'inin düzensiz takip ile izlendiğini belirtmiştir (334).

Bunu destekler diğer bir çalışmada da sadece %20 HSK olgusunun düzenli klinik takibi olduğunu göstermiştir (335). Takipteki bu başarısızlığın temel nedenleri klinisyenlerin hasta takipteki isteksizliği ve karaciğer hastalığının yetersiz tanı almasıdır (335). Hepatologların hastalık sürecine dahil olmasının takip kılavuzlarına uygunluğu arttırdığı da gösterilmiştir (334,335).

Veri düzenlemesi sırasında göze çarpan bir konu da bilinen kronik karaciğer hastalığı olmaksızın dış merkezden merkezimiz genel cerrahi bölümüne batında kitle ile yönlendirilen hastaların büyük çoğunluğunun operasyon / tanı sonrası takibe gelmediğidir. Bu nedenle tedavi sürecine hepatologların / tıbbi onkologların da dahil edilmesi gerektiği kanısındayız.

Etiyolojik faktörü HCV dominant olan Avrupa-Amerika kökenli BCLC skorlaması, HBV dominant grup olan Asya halkı için sınırlı ve konservatif kalmış, yeni dönem çalışmalarda da BCLC dışı agresif tedavi uygulamaları ile sağ kalımı arttırdıkları görülmüştür. Ülkemizde de HBV enfeksiyonun sık olduğu ve HSK epidemiyolojisini içeren yayınlarda en fazla neden olarak HBV gösterilmiştir. Bu nedenle Asya menşeli bu skorlama sistemlerinin klinik uygulamada yer alması düşünülmelidir.

Kronik karaciğer hastalığı etiyolojisinde hepatit ülkemizde başı çekmekte olup, HSK etiyolojisinde de bugüne değin yapılan çalışmalar göz önüne alındığında ilk sırada gibi durmaktadır. Bu nedenle takibi zaten zor olan bu hastaların hekimler tarafından daha iyi izlenebilmesi için hasta tanı, muayene formlarının tüm hekimler tarafından görülebilecek internet veri tabanlarının (ÖBS gibi) oluşturulması ile hem ilk nedenin (hepatitler gibi) tanı tarihi, kronikleşme süreci yakalanabilir, hem de aldığı tedaviler ve buna gelişen direnç göz önüne serilebilir.

Hepatit endemik bölgelerin (belki de aflatoksin için endemik güney bölgelerinin) haritalandırılması, insidans çalışmalarının ve taramaların yapılması

hasta izlemini kolaylaştırarak koruyucu önlemler almamızı ve daha erken dönemde HSK tanısı koymamızı sağlayabilir.

Son dönemlerde ülkemizde aşuya karşı önyargı ve isteksizlik görülmekte olup toplumu zorunlu görsel yayınlarla, birinci basamak sağlık kuruluşları aracılığıyla eğiterek hepatit B aşısı uygulananının yaygınlaştırılması teşvik edilebilir.

Sonuç olarak; HSK'nın merkezimizde erkek cinsiyet, 61.2 ± 11 yaş arasında daha sık izlendiği, etyolojide HBV enfeksiyonunun ilk sırada yer aldığı, kronik karaciğer hastalığı eşliğinin daha ileri evreye sebep olduğu, tanıda biyopsi yönteminin görüntülemeye göre daha fazla tercih edildiği görüldü. Tedavi yaklaşımında ise genel olarak EASL kılavuzuna uyum görülse de, ilk tedavi sorafenib dışı sistemik kemoterapi uygulananı konusunda NCCN kılavuzuna uyulduğu, KCTX kriterlerinde MILAN dışı UCSF kriterlerine ve hatta üç hastada bu kriterlerin de dışında "canlı donör" varlığı nedeni ile transplant yapıldığı izlendi.

Henüz EASL kılavuzuna girmeyen Y-90 tedavisinin 14 hastaya uygulandığı ve TAKE ile kıyaslandığında sağ kalımlarının benzer olduğu görüldü. Ortanca sağ kalım bizim çalışmamızda 11.9 ay olup Amerika 'da 14.2 ay raporlanmıştır. 5 yıllık sağ kalım bizim çalışmamızda %16 olup, Japonya'da %39-44, İngiltere'de %26'dır. Sağ kalım oranlarımızın daha düşük olmasının en kuvvetli sebebi tanı anı hastalarımızın daha ileri BCLC evresinde olması olabilir. Keza tanı anı BCLC evre 0 ve A olanlar Kanada'da %64.6, İspanya'da %54, Singapur'da %38.5, Tayland'da %25 olarak raporlanırken bizde sadece %9 'dur.

Literatür ile kıyaslandığında yaş ve cinsiyet verilerimiz dünya geneli ile uyumlu iken etiyolojide Asya ülkelerindeki gibi HBV baskın olduğu, tedavide de genel olarak EASL kılavuzuna uyulsa da genişletme kriterleri düşünülerek -risk alınarak- KCTX'in yapılabilirdiği ve "hastaya göre uygun tedavi" yaklaşımının benimsendiği görülmüştür.

HSK sadece bir kanser değil, aynı zamanda altta yatan siroz gibi komplike bir hastalığı da barındırdığından bu "ikisi bir arada" durum klinik yaklaşımın da komplike olmasını gerektirmektedir. Koordinasyonun sağlanması ve hastalar için en uygun tedaviyi belirlemek için bu multidisipliner yaklaşımı cerrahlar, tıbbi onkologlar, hepatologlar, radyologlar ve patoloğlar birlikte oluşturmalıdır (336,337).

5. ÖZET

Son On Yılda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Takip Edilen Hepatosellüler Kansere Tanılı Olguların Demografik, Klinik, Laboratuvar Özellikleri İle Aldıkları Tedavilerin İncelenmesi Ve Literatürle Karşılaştırılması

Amaç: Üçüncü basamak tedavi merkezi olan hastanemizde gerek dış merkezlerden gönderilen gerek bizde tanı alan HSK olgularının demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ile aldıkları tedavilerin incelenmesini ve literatürle kıyaslanmasını amaçladık.

Yöntem: 2006-2016 yılları arasında takip edilen toplam 261 hasta çalışmaya alınarak verileri retrospektif incelendi. Klinik ya da patolojik olarak tanı alan hastaların etiyolojik faktörleri belirlendi. HBV enfeksiyonu 130 hasta ile %50,2 oranında en sık neden olarak bulundu. 228 hasta erkek (%87,3), 33 hasta (%12,7) kadın saptandı. Erkek/kadın oranı 7:1 idi. 261 HSK hastasının 83'ünde (%31,8) tanı sırasında önceki karaciğer hastalık durumu bilinirken geriye kalan 178 hastada (%68,2) ise HSK ile eş zamanlı saptandı. Siroz hastaların CPS evrelemesi 139 hasta ile A grubunda %62,9, 6 hasta ile B grubunda %29,9, 16 hasta ile C grubunda %7,2 oranında bulundu. BCLC evrelemesinde; 76 hasta ile (%29) en fazla BCLC evre C'de, 37 hastanın (%28,5) BCLC evre D'de tanı aldığı görüldü. BCLC evre 0'da bir hasta (%0,8), evre A ve B'de sırasıyla 9 (%6,9) ve 7 hasta (%5,4) saptandı. 64 hastada (%25) tanı anında metastaz saptandı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile metastaz varlığına etkiyen parametreler incelendiğinde ileri BCLC evrelemesi (p:0,01), üç ve üzeri tümör sayısı (p<0,001), serum AFP yüksekliği (p:0,002) anlamlı bulunurken cinsiyet ve yaş ile metastaz arasında ilişki bulunmadı. 66 HSK hastasının (%27,8) sAFP düzeyi laboratuvar alt sınırı olan 7 ng/dl'nin de altında iken, toplamda 97'sinin (%40,5) 20 ng/ml'nin altında olduğu saptandı. AFP değeri ile PVT ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde serum AFP>200 ng/dl olan HSK'lı hastalarda PVT riskinin, serum AFP<20 ng/dl olan gruba göre 4,7 kat daha fazla olduğu görüldü. Hastalarımızın %66'sı (198 hasta) tedavi almış, %24'ü (63 hasta) tedavi almamıştı. Küratif tedaviler olan KCTX ve KCR'nun sağ

kalım açısından değerlendirmesinde anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,09).BCLC evrelemesine göre TAKE tedavisi alan 15 hasta ile Y⁹⁰ tedavisi alan 14 hasta sağ kalım açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.868). Tanı anı MILAN kriterlerine uyan 65 hastanın sadece 32'sine karaciğer transplantı yapıldığı görüldü. MILAN kriterlerine sahip olarak karaciğer transplantı yapılan HSK hastalarında 5 yıllık sağ kalım Avrupa (ELTR) ve Amerika'da (OPTN) %65-78 (140,141) olmasına rağmen bizde 33 hastanın verisinde %51 olarak saptandı. Çalışmamızda ortanca sağ kalım 11.9 ay bulundu. 261 hastanın 194'ü (%74.3) on yılda öldü. Hastaların bir yıllık sağkalımı %32, üç yıllık sağkalımı %20, beş yıllık sağkalımı %16 idi.

Sonuç: Halen ülkemizde birçok HSK tanısının geç dönemde tanı aldığı, kronik karaciğer hastalıklarının tanısının zamanında konulamadığı görölmektedir. HSK sadece bir kanser değil aynı zamanda altta yatan siroz gibi komplike bir hastalığı da barındırdığından bu “ikisi bir arada” durum klinik yaklaşımın da komplike olmasını gerektirmektedir. Koordinasyonun sağlanması ve hastalar için en uygun tedaviyi belirlemek için bu multidisipliner yaklaşımı cerrahlar, medikal onkologlar, hepatologlar, radyologlar ve patologlar birlikte oluşturmmalıdır. Ulusal kanser izlem programlarının da oluşturulması HSK yönetimi için elzemdir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler kanser, Child-Pugh skoru, BCLC evrelemesi

6. ABSTRACT

Analysis of Demographic, Clinic, Laboratory Specialties and Treatments of Hepatocellular Carcinoma Patients Who Are Followed at Akdeniz University Medicine Faculty at Last Ten Years and Comparison With Literature

Aim: In this study, we aimed to investigate demographic, clinic, laboratory specialties and treatments of HCC patients who are took diagnosis and/or followed in our hospital where is tertiary healthcare service and compare with literature.

Method: A total of 261 patients who were followed-up between 2006 and 2016 were retrospectively analyzed. The etiologic factors of patients who diagnosed clinically or pathologically were determined.

Results: HBV infection was the most common cause with 130 patients (50.2%). 228 patients were male (87.3%), and 33 patients (12.7%) were female. Male / female ratio was 7: 1. Of the 261 HSC patients, 83 (31.8%) were diagnosed with previous liver disease and 178 (68.2%) were concurrent with HCC. CPS staging of cirrhotic patients was 62.9% in group A (n:139), 29.9% in group B (n:6) and 7.2% in group C with 16 patients. In BCLC staging; A total of 76 patients (29%) were diagnosed at BCLC stage C, and 37 patients (28.5%) were diagnosed at BCLC stage D. One patient (0.8%) was found in BCLC stage 0, 9 (6.9%) and 7 patients (5.4%) in stage A and B, respectively. Metastasis was detected at the time of diagnosis in 64 patients (25%). When the parameters affecting the presence of metastasis were analyzed by univariate logistic regression analysis, advanced BCLC staging (p: 0.01), number of tumors over and above three (p <0.001) and serum AFP elevation (p: 0.002) were found to be significant but there was no relationship between sex and age with metastasis. In 66 HSC patients (27.8%), the sAFP level was below the laboratory lower limit of 7 ng / dl, while 97 (40.5%) were below 20 ng / ml in total. When sAFP value and PVT being were examined by logistic regression analysis, it was seen that in patients with HCC with sAFP > 200 ng / dl, the PVT risk was 4.7 times higher than the group with sAFP <20 ng / dL. 66% of our patients (198 patients) were treated and 24% (63 patients) were not treated. There was no significant difference between the curative treatments KCTX and KCR in terms of

survival (p: 0,09). According to the BCLC staging, there was no significant difference in survival (p: 0.868) between 15 patients who received TAKE treatment and 14 patients who received Y⁹⁰ treatment. At the time of diagnosis, only 32 of the 65 patients who met the MILAN criteria had liver transplants. Although the 5-year survival rate of HCC patients with MILAN criteria was 65-78% (140,141) in Europe (ELTR) and America (OPTN), we found 51% in 33 patients' data. Median survival was 11.9 months in our study. 194 (74.3%) of 261 patients died in ten years. One-year survival was 32%, three-year survival was 20%, and five-year survival was 16%.

Conclusion: It is seen that many of the HCCs in our country are diagnosed in the late period and diagnosis of chronic liver diseases could not been in time. HCC not only contains a cancer but also a complicated disease such as underlying cirrhosis so, this "two-in-one" situation requires the clinical approach be complicated too. Surgeons, medical oncologists, hepatologists, radiologists and pathologists should cooperate with this multidisciplinary approach to determine coordination and the most appropriate treatment for patients. The establishment of national cancer screening programs is also essential for HCC administration.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Child-Pugh score, BCLC stage

7. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108.
2. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP. Cancer incidence in five continents, volumes I to X: IARC CANCERBase No. 10. [Accessed November 25, 2014]; 2014.
3. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P. Liver uke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med* 2007; 4: e201.
4. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise ND, eds (2010). WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon: IARC.
5. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis* 2011; 15: 223-43.
6. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012; 56: 1384-91.
7. Lata J. Chronic liver diseases as liver tumor precursors. *Dig Dis* 2010; 28: 596-9.
8. Theise ND. Cirrhosis and hepatocellular neoplasia: more like cousins than like parent and child. *Gastroenterology* 1996; 111: 526-8.
9. Chen CJ, Yang HI, Su J. REVEAL-HBV Study Group (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
10. Bernard WS, Christopher PW. World Cancer Report, Liver Cancer 2014; 403-64.
11. Hou J, Xu J, Jiang R. Estrogen- sensitive PTPRO expression represses hepatocellular carcinoma progression by control of STAT3. *Hepatology* 2012; 57: 678-88.
12. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140.
13. Yang HI, Lu SN, Liaw YF. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347(3): 168.

14. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 :1067.
15. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348.
16. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, et al. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology* 2012; 82: 275.
17. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 98.
18. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B *J Hepatol* 2009; 50: 80.
19. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1134
20. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009; 50: 1142.
21. Stankovic-Djordjevic D, Djordjevic N, Tasic G, et al. Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2007; 8: 42.
22. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46: 1350.
23. Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161.

24. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 135: 1119.
25. Zaman SN, Johnson PJ, Williams R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990; 65: 1607.
26. Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277.
27. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994; 20: 1426.
28. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256.
29. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350: 429.
30. Yu MC, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1820.
31. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85: 498.
32. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1686.
33. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:124.
34. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428.

35. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007; 37(2): 88-94.
36. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the US from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1485-91.
37. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658–64.
38. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 704–15.
39. Hytioglou P, Park YN, Krinsky G, Theise ND. Hepatocarcinogenesis in humans: pathophysiology, radiographic detection and clinical significance. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 867–87.
40. Bouvard V, Baan R, Straif K. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321–22.
41. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer *J Hepatol* 2012; 56: 908.
42. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
43. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, McCarty TM, Donahoe A, Glastad K. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14(6 Suppl 3): 15.
44. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–22.
45. Oka H, Kurioka N, Kim K. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 680–7.
46. Bolondi L, Sofia S, Siringo S. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251–9.

47. 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: 138–48.
48. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des- gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003; 37: 1114–21.
49. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797–801.
50. 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: 842–6.
51. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005; 43: 434–41.
52. Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 1451–61.
53. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 7385–92.
54. Trevisani F, D’Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34: 570–5.
55. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10: 204–9.
56. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio PD, Benvegnù L. For the Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) group. Surveillance for early diagnosis

- of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2448-57.
57. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.
 58. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1418-24.
 59. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
 60. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-31.
 61. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-28.
 62. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1274-83.
 63. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer 2010.
 64. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-7.
 65. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK, Di Bisceglie AM. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(3): 361.
 66. Crippin JS. Biopsy of suspicious liver nodules: does it change management? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(3): 296.
 67. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.

68. John TG, Garden OJ. Needle track seeding of primary and secondary liver carcinoma after percutaneous liver biopsy. *HPB Surg* 1993; 6(3): 199.
69. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg KG Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89(6): 757.
70. Silva MA, Hegab B, Hyde C. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and metaanalysis. *Gut* 2008; 57: 1592.
71. Ng KK, Poon RT, Lo CM. Impact of preoperative fine-needle aspiration cytologic examination on clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma in a tertiary referral center. *Arch Surg* 2004; 139: 193.
72. Liu YW, Chen CL, Chen YS. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after fine needle biopsy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 228.
73. Uka K, Aikata H, Takaki S. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 414.
74. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000; 216: 698.
75. Yoon KT, Kim JK, Kim DY. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 104.
76. Yi J, Gwak GY, Sinn DH. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 328.
77. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009; 91: 307.
78. Shao YY, Lu LC, Cheng AL, Hsu CH. Increasing incidence of brain metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the era of antiangiogenic targeted therapy. *Oncologist* 2011; 16: 82.
79. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with

- hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31(1): 133-41.
80. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
 81. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
 82. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
 83. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008; 75: 83-90.
 84. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94: 1760-9.
 85. Marrero J, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-16.
 86. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597-604.
 87. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
 88. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-22.

89. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241–6.
90. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82–9.
91. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48: 20–37.
92. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224–9.
93. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434–40.
94. Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352–60.
95. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62–7.
96. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–42.
97. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1535–47.
98. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1312–7.
99. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461–9.

100. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46: 474–81.
101. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* (in press).
102. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
103. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 212–20.
104. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010; 28: 2889–95.
105. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181–200.
106. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. MILAN criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011; 17: 44–57.
107. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 38–46.
108. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Husing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005; 92: 198–202.
109. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002; 236: 602–11.

110. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1543–54.
111. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908–16.
112. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004; 10: 46–52.
113. Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: an updated meta-analysis. *Arch Surg* 2010; 145: 1109–18.
114. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010; 17: 287–92.
115. Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010; 52: 889–94.
116. Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS. Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 969–83.
117. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 206–11.
118. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for respectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 797–801.
119. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200–7.

120. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003; 38: 1237–41.
121. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 802-7.
122. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208–17.
123. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49–57.
124. Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004; 10: 34–8.
125. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 850–5.
126. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1527–36.
127. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114–7.
128. Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bonham A, et al. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003; 37: 871–9.
129. Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T, et al. Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 251–7.

130. Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1437–47.
131. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1561–7.
132. Okita K, Matsui O, Kumada H, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, et al. Peretinoin Study Group. Peretinoin reduces recurrence of hepatocellular carcinoma: results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial. *Book of Abstracts, ILCA 2010*; 11A.
133. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 532–40.
134. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214: 221–8.
135. Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Shaw Jr BW, Starzl TE, Shade RR, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 325–8.
136. 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; 334: 693–9.
137. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 311–22.
138. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993; 218: 145–51.
139. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080–6.

140. ELTR – European Liver Transplant Registry. <www.eltr.org/>; 2011 [accessed 03.11].
141. OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network. <http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/>; 2011 [accessed 02.11].
142. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11–e22.
143. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–403.
144. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–70.
145. Freeman Jr RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851–8.
146. Vibert E, Azuolay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010; 10: 127–37.
147. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16: 262–78.
148. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1294–300.
149. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900–9.

150. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130–7.
151. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226: 688–701.
152. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11: 767–75.
153. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006; 12: 665–73.
154. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-8.
155. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 2010; 51: 165-73.
156. Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AM, Schmitt TM, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int* 2011; 24: 991-8.
157. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587–96.
158. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the MILAN criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43.

159. Raj A, McCall J, Gane E. Validation of the “Metroticket” predictor in a cohort of patients transplanted for predominantly HBV-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011; 55: 1063-8.
160. Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, Toso C, Fede G, Hemming A, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl* 2011; 17: 58–66.
161. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; 8: 1107–15.
162. Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol* 2008; 49: 581-8.
163. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346: 1074–82.
164. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545–59.
165. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.
166. Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, Cronin 2nd DC. Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 2006; 12: 358–60.
167. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 135: 468–76.
168. Browns Jr RS. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134: 1802–13.
169. Cronin 2nd DC, Millis JM. Living donor liver transplantation: the ethics and the practice. *Hepatology* 2008; 47: 11–13.
170. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073–9.

171. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2007; 94: 78–86.
172. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown Jr RS, et al. A2ALL Study Group. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 1601–8.
173. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 277–82.
174. Majno P, Mazzaferro V. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria: questions, answers and demands for a common language. *Liver Transpl* 2006; 12: 896–8.
175. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762–73.
176. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352–60.
177. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 15: 925–9.
178. Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma by using a multi-pronged needle with single treatment session and high-dose ethanol injection. *Radiology* 2009; 253: 552–61.
179. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995; 76: 1737–46.
180. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101–8.

181. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000; 32: 269–78.
182. Huo TI, Huang YH, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD, et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 770–8.
183. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151–6.
184. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122–30.
185. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714–23.
186. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235–40.
187. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727–35.
188. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453–9.
189. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 380–8.

190. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 31.
191. Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3057-62.
192. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 1475-83.
193. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234: 961-96.
194. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004; 127: 159-66.
195. Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma: alive or dead. *J Hepatol* 2005; 43: 377-80.
196. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004; 101: 796-802.
197. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.
198. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the MILAN criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-12.
199. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005; 234: 954-60.

200. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003; 97: 1253–62.
201. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33: 1124–9.
202. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006; 43: 1101–8.
203. Yu NC, Lu DS, Raman SS, Dupuy DE, Simon CJ, Lassman C, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters – pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006; 239: 269–75.
204. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223: 331–7.
205. Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, Arienti V, Antico E, Caspani B, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2615–21.
206. Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, Bolacchi F, Angelico M, Almerighi C, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 587–94.
207. Guo Y, Zhang Y, Klein R, Nijm GM, Sahakian AV, Omary RA, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 1555–63.
208. Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011; 253: 981–7.
209. Wang S, Keltner L, Winship J, Lee W. A phase 1/2 safety and efficacy study of intratumoral light-activated drug therapy using talaporfin sodium in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27A.

210. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 453–6.
211. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 453–6.
212. Group d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256–61.
213. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578–83.
214. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 129–34.
215. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–71.
216. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.
217. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD004787. doi:10.1002/14651858.CD004787.pub.
218. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 179–88.
219. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52.

220. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52–64.
221. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71–81.
222. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010; 52: 1741–9.
223. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 1156–61.
224. Sangro B, Bilbao JJ, Iñarrairaegui M, Rodriguez M, Garrastachu P, Martinez-Cuesta A. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009; 27: 164–9.
225. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002; 63: 41–5.
226. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739–47.
227. Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 230-43.
228. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674–87.

229. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 55–76.
230. Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 212–25.
231. Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 6779–88.
232. Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 864–80.
233. Ito Y, Takeda T, Sakon M, Tsujimoto M, Higashiyama S, Noda K, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001; 84: 1377–83.
234. Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006; 130: 1117–28.
235. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000; 19: 5548–57.
236. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3129–40.
237. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 135: 1972–83.
238. Sahin F, Kannangai R, Adegbola O, Wang J, Su G, Torbenson M. MTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8421–5.
239. Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, Gomez-Quiroz LE, Conner EA, Factor VM, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2007; 67: 9844–51.

240. Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3787-800.
241. Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Sole M, et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and preclinical efficacy of IGF-1R blockage. *J Hepatol* 2010; 52: 550-9.
242. De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8847–51.
243. Zucman-Rossi J, Benhamouche S, Godard C, Boyault S, Grimber G, Balabaud C, et al. Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2007; 26: 774–80.
244. Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, Godard C, Hamard G, Kahn A, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17216–21.
245. Toffanin S, Hoshida Y, Lachenmayer A, Villanueva A, Cabellos L, Minguez B, et al. MicroRNA-based classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a. *Gastroenterology* 2011; 140: 1618–28.
246. Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 1410–26.
247. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293–300.
248. 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; 10: 25–34.
249. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1285–90.

250. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1193–201.
251. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2154–60.
252. Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Hurtova M, Laurent A, et al. Pilot study of sirolimus in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008; 48: 13.
253. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657–63.
254. Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5895–901.
255. Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 794–800.
256. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3027–35.
257. Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010; 15: 285–92.
258. Cheng A, Kang Y, Lin D, Park J, Kudo M, Qin S, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011; 29. Abstract 4000.
259. Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1973–83.

260. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2992–8.
261. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 843–50.
262. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1898–903.
263. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 780–7.
264. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Ann Oncol* 2006; 10: 308–14.
265. Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3069–75.
266. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/ fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1532–8.
267. Qin S, Bai Y, Ye S, Fan J, Lim H, Cho JY, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4008A.
268. Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, Guillygomac'h A, Boudjema K, Boucher E. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 713–6.
269. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4338–46.

270. Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 36: 1221–6.
271. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 411–7.
272. Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 868–78.
273. Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 31–9.
274. Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol: an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol* 2003; 42: 17A.
275. Posey J, Johnson P, Mok T, Hirmand M, Dahlberg S, Kwei L, et al. Results of a phase 2/3 open-label, randomized trial of T138067 versus doxorubicin in chemotherapy-naïve, unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 316.
276. Parkin DM. Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII [No. 155]. 2002. Lyon: IARC Press.
277. Can A, Doğan E, Bayoğlu Vİ. Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(6): 2923-7.
278. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M. Data of hepatocellular carcinoma from a single center: A retrospective study. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 8(1): 18-23.
279. Alacacioğlu A. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(10): 683-8.
280. Bağcı S, Çetin C, Demiriz M, Uygurer C. Hepatosellüler karsinomalı olgularımızın analizi. *Gastroenteroloji* 1987; 8(1): 36-40.

281. Alanlı R, Kös FT, Uncu D. Hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013; 28(4): 143-9.
282. McGlynn KA, Petrick JL, et al. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Disease* 2015; 19(2): 223-38.
283. Uluhannan SV, Duffy AG, et al. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2104; 60(5): 1637-44.
284. Atiq O, Tito J, Yopp AC, Muffler A. An Assessment of Benefits and Harms of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65(4).
285. Selby LK, Tay RX, et al. Validity of Barcelona Clinic Liver Cancer and Hong Kong Liver Cancer staging system for hepatocellular carcinoma in Singapore. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24(3): 143-52.
286. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557–76. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
287. Poon D, Anderson BO, Chen LT. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1111–8.
288. Goma AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300–8.
289. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 2002; 963: 13–20.
290. Okçu N, Derya M, akarasu H, Doğan C. Bölgemizdeki hepatosellüler karsinomlu hastalarda majör risk faktörleri. *Gastroenteroloji* 1994; 5(2): 154-7.
291. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-8.
292. Franceschi S, Raza SA. Epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2009; 286: 5-8.

293. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hepatitis viruses, Lyon, International Agency for Research on Cancer 1994; vol. 59.
294. Chonprasertsuk S, Vilaichone R. Epidemiology and treatment of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Japanese J of Clin Oncology* 2016; 1-4.
295. Bosetti C, et al. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 28: 753-70.
296. Donato F, Tagger A, Gelatti U. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-31.
297. La Vecchia C, Negri E, Cavalieri d'Oro L, Franceschi S. Liver cirrhosis and the risk of primary liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 315-20.
298. Parkin DM. The global health burden of infection associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-44.
299. Franceschi S. et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 683-9.
300. Liang TJ, Ghany MG. Therapy of hepatitis C: back to the future. *N Engl J Med* 2014; 370: 2043-7.
301. Dogan E, Yalcin S, Koca D. Clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2985-90.
302. Stacy S, Hyder O, et al. Patterns of consultation and treatment of patients with hepatocellular carcinoma presenting to a large academic medical center. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(9): 1600-8.
303. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8.
304. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, Cheng JT ve Corey WG. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen- positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int* 2007; 27: 1356-63.
305. Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 153-61.

306. Han KH, Ahn SH. How to predict HCC development in patients with chronic B viral liver diseases. *Intervirol* 2005; 48: 23-8.
307. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Liu CJ, Shih WL, Kao JH, Chen DS ve Chen CJ. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Int* 2005; 97: 265-72.
308. Mahmood S, Niiyama G, Kamei A, Izumi A, Nakata K, Ikeda H, Suehiro M, Kawanaka M, Togawa K ve Yamada G. Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25: 220-5.
309. Nissen NN, Martin P. Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 79-85.
310. Miyagawa S, et al. Comparison of the Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Between Hepatitis B and C Viral Infection: Tumor Multicentricity in Cirrhotic Liver With Hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24(2): 307-10.
311. Strofolini T, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29(6): 944-52.
312. Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortis JA. Prevalance of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg* 2003; 69(10): 879-85.
313. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 793-9.
314. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 47-51.
315. Albert E. Human alpha 1-fetoprotein. In Okuda K, Peters RL (eds): *Hepatocellular Carcinoma*. New York, Wiley 1976; 353.
316. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29(6): 944-52.
317. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 85-90.

318. Jia HL ve ark. Application of alphafetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2008; 30(4): 440-3.
319. Xu JB, et al. Value of alphafetoprotein and clinical characteristics in patients with liver neoplasm. *Neoplasma* 2014; 61(2): 218-24.
320. Ho EY, Cozen ML ve ark. Expanded use of aggressive therapies improves survival in early and intermediate hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2014; 16(8): 758–67.
321. Rodriguez de Lope C, Reig M, Matilla A. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)* 2016; 12.048.
322. Khalili K, Yazdi LK ve ark. Hepatocellular carcinoma in a large Canadian urban centre: Stage at treatment and its potential determinants. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar; 28(3):150-4.
323. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(8): 2877.
324. NCCN Guidelines Version 3. Hepatocellular Carcinoma 2017.
325. Chen J, et al. Clinical observation of transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94:2566-9.
326. Xia F, Wu LL, Lau WY, Huan HB, Wen XD, Ma KS, Li XW, Bie P. Adjuvant sorafenib after hepatectomy for Barcelona Clinic Liver Cancer –stage C Hepatocellular carcinoma patients.
327. Dai Y, Li C, Wen TF, Yan LN. Comparison of liver resection and transplantation for Child–pugh A cirrhotic patient with very early hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 996-1000.
328. Koniaris LG, Levi DM, Pedrosa FE, Franceschi D, Tzakis AG et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma?. *Ann Surg* 2011; 254:527-538.

329. Gunay Y, Guler N, Yaprak O, Dayangac M, Akyıldız M, Altaca G, Yuzer Y, Tokat Y. Living Donor Liver Transplantation Outcomes for Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan or UCSF Criteria. *Indian J Surg* 2015; 77(Suppl 3): 950-6.
330. Patel SS, Arrington AK, McKenzie S, et al. Milan criteria and UCSF criteria: a preliminary comparative study of liver transplantation outcomes in the United States. *Int J Hepatol* 2012; 253527.
331. Wallner I, Ramadori G. Primary Hepatic malignancies J. *Gastroenterology and Hepatology*. McGraw-Hill Companies 1999; 579-89.
332. Dohmen K, Shigematsu H, Drie K, Dshibashi H. Longer survival in female then male with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(3): 267-72.
333. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, Duan Z, Richardson PA, Davila JA. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 2011; 60: 992-7.
334. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010; 52: 132-41.
335. Singal AG, Yopp AC, Gupta S, Skinner CS, Halm EA, Okolo E, et al. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 1124-30.
336. Colombo M, Raoul JL, Lencioni R. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 639-51.
337. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002; 235: 533-9.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Dinç DİNÇER	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Son On Yılda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Takip Edilen Hepatosellüler Kanser Tanılı Olguların Demografik, Klinik, Laboratuvar Özellikleri ile Aldıkları Tedavilerin İncelenmesi ve Literatürle Karşılaştırılması	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 140	Tarih: 01.03.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Arda CAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMİOĞLU
Üye

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Doç.Dr.Cüsum ÖZGE BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Oğuz DURSUN
Üye (İzinli)

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Dr.Ünal KUTLU
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

Ek 2. Kan örneğinden çalışılan parametrelerin laboratuvar normal değer aralıkları.

Parametre	Alt -Üst Limit	Birim
Albumin	3,2-4,8	g/dl
T.bilirubin	0,3-1,2	mg/dl
ALT	10-49	U/L
AST	0-34	U/L
GGT	0-38	U/L
ALP	46-116	U/L
Trombosit	150-450	bin/mm ³
INR	0,8-1,1	
LDH	120-246	U/L
AFP	0-8	ng/ml
Kreatinin	0,5-1,1	mg/dl