

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**HEPATOSELÜLER KARSİNOMLU HASTALARDA SERUM  
ALFA FETOPROTEİN DEĞERİ İLE GÖRÜNTÜLEME,  
OPERABİLİTE, REKÜRRENS VE PROGNOZ İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Meryem DEMİRHAN**

**Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. İSMAİL ERDEM OKAY**

2024

## TEŞEKKÜR

*Kocaeli Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bana aktardıkları bilgi ve deneyimleri ile eğitime verdikleri emekleri ve katkıları için tüm hocalarıma, her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen asistan ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.*

*Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer **Prof. Dr. Nihat Zafer Utkan'a** asistanlığımın ilk gününden beri sevgi ve şefkatle hep yanımda olup, bir kadın genel cerrah olarak özgüvenimin gelişmesinde sonsuz desteğinden dolayı minnettar ve müteşekkirim.*

*Tez danışmanım, uzmanlık için yoluma ışık tutan değerli hocam **Prof. Dr. İsmail Erdem Okay'a** saygıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*El becerilerimin gelişmesinde büyük katkısı olan, her başarı ve başarısızlığımda beni hep destekleyen değerli hocam **Prof. Dr. Turgay Şimşek'e**,*

*değerli hocalarımlı **Prof. Dr. Nuh Zafer Cantürk'e, Prof. Dr. Anıl Çubukçu'ya, Prof. Dr. Oğuzhan Büyükgebiz'e** ve **Doç. Dr. Sertaç Ata Güler'e**,*

*Pratik ve teorik olarak gelişimimde büyük emeği olan **Dr. Öğretim Üyesi Enes Şahin'e** saygı ve sevgi ile teşekkürü borç bilirim.*

*Tezim için tavsiyeleri ve katkılarından dolayı Radyoloji ABD Girişimsel Radyoloji Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Özgür Çakır'a** teşekkürlerimi sunarım.*

*İyi günde, kötü günde beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma, özellikle çok değerli **Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Oktay Yirmibeşoğlu, Uzm. Dr. Dila Önal, Uzm. Dr. Rafailbayev, Dr. Mehmet Furkan Avcı, Dr. Kenan Gözal, Dr. Hüseyin Korkmaz'a**,*

*Aileme ve güzel kızım **Munise'ne** sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle.*

## ÖZET

**Hepatoselüler Karsinomlu Hastalarda Serum Alfa Fetoprotein Değeri ile Görüntüleme, Operabilite, Rekürens ve Prognoz İlişkisinin Değerlendirilmesi.**

**Meryem Demirhan**

**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Kocaeli, 2024.**

HSK için en önemli risk faktörleri kronik karaciğer parankim hastalığına neden olan sirozdur. Kılavuzların HSK taraması için önerileri AFP bakılması ve görüntüleme yöntemleri yapılmasıdır. Bu çalışmada HSK hastalarında AFP değerinin yüksek veya düşük olması ile görüntüleme bulguları arasındaki ilişki, cerrahi kriterlere, nükse ve sağkalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Ocak 2007 ile, Ocak 2024 arasında kriterlere uyan 260 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların görüntüleme raporları incelendi. Hastalarda AFP değeri 20 IU/ml baz alındı ve bu değer altı negatif kabul edildi. Nüks gelişen hastaların ortalama AFP değeri 16000 IU/ml, nüks için kritik değer ise 129000 IU/ml olarak hesaplandı. Hastalar negatif, 20-16000 IU/ml arası pozitif, 16000-129000 IU/ml arası pozitif ve 129000 IU/ml üstü pozitif 4 grupta değerlendirildi. 130 (%50) hasta AFP negatif, 106 (%40,8) hasta 20-16000 IU/ml, 19 (%7,3) hasta 16000-129000 IU/ml, 5 (%1,9) hasta >129000 IU/ml pozitif. Toplam pozitif hasta sayısı 130 (%50) olduğu görüldü. 147 (%56,5) hastada tek lezyon, 106 (%40,8) hastada multiple, 7 (%2,7) hastada ise infiltratif lezyon vardı. Hastaların görüntüleme raporları incelendi ve lezyon boyutu 5 cm'in altı ve üstü şeklinde iki grup olarak değerlendirildi. 156 (%60) hastada lezyon boyutu 0-5 cm arasında, 104 (%40) hastada 5 cm'in üstündeydi. 139 (%53,5) hastada periportal patolojik lenf nodu yoktu, 13 (%5) hastada ise vardı. Venöz tümör trombüsü 13 (%5) hastada var, 247 (%95) hastada yoktu. Lezyonların AFP pozitif grupta boyut ortalaması 5 cm, negatifte 2,1 cm olduğu görüldü. Yetmiş (%26,9) hastaya cerrahi, 12 (%4,6) hastaya RFA, 39 (%15) hastaya TACE/TARE, 14 (%5,4) hastaya cerrahi ile beraber RFA, 125 (%48,1) hastaya ise sistemik medikal tedavi uygulanmıştı. Nüks, AFP pozitif 29 (%22,3) hastada vardı, AFP negatif hiçbir hastada yoktu ( $P < 0,001$ ). İlk tanı anından sonraki ilk beş yılda hayatını kaybeden 9 (%6,9) hastada AFP pozitif, 1 (%0,8) hastada ise AFP negatifti ( $P = 0,024$ ).

**Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, cerrahi, AFP**

## ABSTRACT

### The Effect of Serum Alpha Fetoprotein Levels on Imaging, Operability, Recurrence, and Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma.

Meryem Demirhan.

Specialty Thesis in General Surgery, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, 2024.

The most important risk factors for HCC are cirrhosis, which causes chronic liver parenchymal disease. The guidelines recommend AFP measurement and imaging methods for HCC screening. In this study, we aimed to evaluate whether high or low AFP levels caused differences in imaging findings in HCC patients, their impact on surgical criteria, recurrence, and survival. A total of 260 patients meeting the study criteria between January 2007 and January 2024 were included in the study. Imaging reports of the patients were reexamined. An AFP value of 20 IU/ml was taken as the baseline, with values below this considered negative. The average AFP value in patients who developed recurrence was calculated to be 16000 IU/ml, with a critical value for recurrence being 129000 IU/ml. Patients were reevaluated in four groups: negative, 20-16000 IU/ml, 16000-129000 IU/ml, and above 129000 IU/ml. It was found that 130 (50%) patients were AFP negative, 106 (40.8%) patients had 20-16000 IU/ml, 19 (7.3%) patients had 16000-129000 IU/ml, and 5 (1.9%) patients had >129000 IU/ml. The total number of positive patients was found to be 130 (50%). In 147 (56.5%) patients, there was a single lesion, in 106 (40.8%) patients, there were multiple lesions, and in 7 (2.7%) patients, there were infiltrative lesions. Patients were reevaluated in two groups based on lesion size, below and above 5 cm. In 156 (60%) patients, the lesion size was between 0-5 cm, while in 104 (40%) patients, it was above 5 cm. In 139 (53.5%) patients, there were no periportal pathologically lymph nodes, whereas 13 (5%) patients had them. Venous tumor thrombus was present in 13 (5%) patients and absent in 247 (95%) patients. The average size of lesions in the AFP positive group was 5 cm, compared to 2.1 cm in the negative group. Surgery was performed on 70 (26.9%) patients, RFA on 12 (4.6%) patients, TACE/TARE on 39 (15%) patients, surgery along with RFA on 14 (5.4%) patients, and medical treatment on 125 (48.1%) patients. Recurrence was present in 29 (22.3%) AFP positive patients, while no AFP negative patients had recurrence ( $P < 0.001$ ). Death occurred in 9 (6.9%) AFP positive patients and in 1 (0.8%) AFP negative patient ( $P = 0.024$ ).

Keywords: Hepatocellular Carcinoma, Surgery, AFP

# İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

ÖZET

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLolar DİZİNİ

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer ve Safra Yolları

2.1.1. Karaciğer Embriyolojisi ve Fizyolojisi

2.1.2. Karaciğer Anatomisi

2.1.3. Karaciğer Segmentasyonu

2.1.4. Karaciğer Komşuluğundaki Yapılar

2.1.5. Karaciğer Vaskülarizasyonu

2.1.6. İntrahepatik ve EkstrahepatikBiliyer Sistem Anatomisi ve Vaskülarizasyonu

2.2. Hepatosellüler Karsinom

2.2.1. Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması

2.2.2. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi

2.2.3. Hepatosellüler Karsinom Etiyolojisi

2.2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Siroz

2.2.5. Sirozik Hastada Tarama ve Sirozik Hastanın Yönetimi

2.2.6. Hepatokarsinogenez

2.2.7. Hepatosellüler Karsinoma Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

2.2.8. LI-RADS (LiverImagingReportingand Data System)

2.2.9. Hepatosellüler Karsinoma Evrelemesi ve Tedavi Yöntemleri

2.2.10.Hepatosellüler Karsinom İçin Cerrahi Kriterler

2.2.11. Hepatosellüler Karsinomda Nükse Etki Eden Faktörler ve AFP Pozitifliğinin Cerrahi Rezeksiyon Sonrası Nükse Etkisi

2.2.12. Hepatosellüler Karsinomda Sağ Kalıma Etki Eden Faktörler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

3.2. MRG Protokolü

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

3.4. Serum AFP, Seroloji Parametreleri ve Serum Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

- 3.6. Cerrahi Kriterlerin Değerlendirilmesi
- 3.7. Sağ Kalıma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi
- 3.8. İstatiksel Analiz
- 4. BULGULAR
  - 4.1. Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular
  - 4.2. Laboratuvar Bulguları
  - 4.3. MRG Bulguları
  - 4.4. Cerrahi Bulguları
  - 4.5. Sağkalıma Etki Eden Faktörler
  - 4.6. İstatistiksel Değerlendirme
  - 4.7. Olgu Örnekleri
- 5. TARTIŞMA
- 6. SONUÇ VE ÖNERİLER
- KAYNAKLAR



## KISALTMALAR

AASLD Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Topluluğu  
ACR Amerikan Radyoloji Koleji  
ADC Görünürde Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)  
AFP Alfa-fetoprotein  
ALP Alkalen Fosfataz  
ALT Alanin Aminotransferaz  
BCLC Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri  
BT Bilgisayarlı Tomografi  
DAG Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme  
DKİ Dinamik kontrastlı inceleme  
DNA Deoksiribo Nükleik Asit  
DSÖ Dünya Sağlık Örgütü  
FOV Field Of View  
FS Yağ baskılı  
GGT Gamma Glutamil Transferaz  
HBsAgHepatit B Yüzey Antijeni  
HBV Hepatit B Virüsü  
HKLC Hong Kong Karaciğer Kanseri  
HCV Hepatit C Virüsü  
HSK Hepatosellüler karsinom  
IL-GF İnsülin benzeri büyüme faktörü  
INR Uluslararası Düzeltme Oranı  
İVK İnferior Vena Kava  
KCFT Karaciğer Fonksiyon Testleri  
LI-RADS Karaciğer Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi  
LT Karaciğer Nakli  
MELD Son Dönem Karaciğer Hastalığı için Model  
MR Manyetik Rezonans  
MRG Manyetik Rezonans Görüntüleme  
NEX Number of Excitations (Uyarılma Sayısı)  
PZ Protrombin Zamanı  
RF Radyofrekans

RFA Radyofrekans Ablasyon  
RNA Ribonükleik Asit  
T Tesla  
T1 AG T1 Ağırlıklı Görüntü  
T2 AG T2 Ağırlıklı Görüntü  
TACE Trans-arteriyel Kemoembolizasyon  
TARE Trans-arteriyel Radyoembolizasyon  
TE Echo Time (Eko Zamanı)  
TIV Tumor in Vein (Vene İnvaze Tümör)  
TR Repetition Time (Tekrarlama zamanı)  
USG Ultrasonografi



## **ŞEKİLLER**

- 2.1. Karaciğer segmentleri
- 2.2. Sirozda risk faktörleri
- 2.3. Sirozda fiziksel bulgular
- 2.4. Hepatokarsinogenez aşamaları
- 2.5. HSK gelişim aşamaları
- 2.6. Li-RADS sınıflandırması sonrası takip yaklaşımı
- 2.7. BCLC sınıflandırması ve tedavi yöntemleri
- 2.8. Lezyon boyutuna göre tedavi yaklaşımı

## **TABLULAR**

- 2.1. Karaciğerin benign ve malign tümörleri
- 2.2. Lİ-RADS sınıflandırması klinik sonuçları ve HSK olasılıkları
- 2.3. Lİ-RADS BT ve MR'da olması gereken özellikler ve görüntüler
- 2.4. Lİ-RADS skorlaması
- 2.5. Biyopsi yapılması gereken hasta grupları
- 2.6. Child Pugh sınıflandırması
- 2.7. HSK'da prognostik faktörler
- 4.1. MR bulgularının AFP ile karşılaştırması
- 4.2. AFP pozitif ve negatif grupların laboratuvar verilerinin kıyaslanması
- 4.3. AFP değerinin lezyon sayısına göre dağılımı
- 4.4. AFP'ye göre venöz tümör trombüsü ve patolojik LN dağılımı
- 4.5. Vasküler invazyon ile lezyonda kapsül varlığının karşılaştırılması
- 4.6. Tedavi yöntemine göre AFP değerinin karşılaştırması
- 4.7. Nüks ve prognoza göre AFP karşılaştırması
- 4.8. Tedavi yöntemine göre lezyon sayı ve boyutunun karşılaştırılması

## 1.GİRİŞ

Karaciğer primer kitlelerinin büyük kısmını içeren Hepatosellüler Karsinom (HSK) hepatositlerden köken alan primer karaciğer kanseridir (1). HSK, insidansı giderek artmakta olup, 40-60 yaş grubunu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur(2). Ülkemizde kadın erkek oranı 1/5'dir. HSK etyolojisinde Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), alkol kullanımı bulunmaktadır (3).

Lezyon boyutunun iki katına çıkma süresinin (DT) 4-6 ay olması sebebiyle, HSK takibinde çoğu kaynak 6 ayda bir taramayı önermektedir.Ultrasonografinin (USG) duyarlılık ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Ancak Alfa Fetoprotein (AFP) ile birlikte değerlendirildiğinde boyutu 3 cm'in üstünde olan tümörlerin pozitif prediktif değeri yükselmektedir (5). 3 cm'den küçük lezyonlarda HSK tanısı konmasında yüksek spesifiteleri nedeniyle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılır (6). Birçok kılavuzda görüntüleme yöntemleri dışında, tümör belirteci olarak AFP değerlendirilmesi önerilir (7). Genelde HSK hastalarında AFP %60-70 oranında pozitifdir (8). Siroz, safra yolu ve pankreas kanserlerinde, akciğer malignitelerinde, mide kanserlerinde ve testis tümörlerinde de AFP yüksekliği görülmektedir (9).

HSK görüntülemesinde değerlendirme, raporlama ve veri toplamanın standardizasyonu resmi olarak ilk kez 2011 yılında Karaciğer Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (Lİ-RADS) sınıflandırması Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından duyurulmuştur (11). Lİ-RADS sınıflandırmasına göre 4 ve 5 kategorisindeki lezyonların HSK tanısındaki spesifitesi %98'e kadar çıkmaktadır (12).Bu çalışmada AFP değeri düşük ve yüksek HSK hastalarının MRG bulgularının, Laboratuvar değerlerinin, cerrahi kriterlerinin, nüks ve sağkalımının ortaya konması ve karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

# Genel Bilgiler

## 1. Karaciğer ve Safra Yolları

### 1.1. Karaciğer Embriyolojisi ve Fizyolojisi

İntrauterin 4. Haftada ön bağırsağın ventral duvarından hepatik divertikül oluşmaya başlar. Karaciğer, safra kesesi, ekstrahepatik safra yolları ve ventral pankreas oluşan bu hepatik divertikülden gelişir (13, 14). Karaciğerin toplam hacminin 2/3'lük kısmını, endoderm tabakasından köken alan kolanjiositler ve hepatositler oluşturur. 1/3'lük kısmı ise mezoderm tabakasından farklılaşan Kupfer hücreleri, fibroblastlar, lökositler ve satellit hücreler tarafından meydana gelir (15). Karaciğer vücuttaki en büyük parankimal organ olup metabolik, endokrin ve ekzokrin özelliklere sahiptir (16). Endokrin işlevlerine İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF), Trombopoietin ve Anjiyotensinojen hormonlarının salgılanması örnektir. Ekzokrin görevi ise safra salgılamaktır (16). Bir diğeri ise vücutta glikojen, lipid ve üre metabolizmasındaki görevidir (17). Albümin ve apolipoprotein gibi plazma proteinlerinin salgılanması, kolesterol sentezlenmesi ve taşınması ve ilaç detoksifikasyonu gibi metabolizma düzenleyici görevleri de vardır (16). Vitamin ve mineral depolanmasında da rolü vardır (18). Hem portal ven, hem de hepatik arter yolu ile beslenmesinden dolayı karaciğerin immün sistem üzerinde rol oynar (20). Karaciğerdeki lenfositlerin büyük kısmını, patojenlere karşı ilk savunmayı tetikleyen doğal öldürücü T hücreleri oluşturur (21). Endotel tabakasından bazal membran yoktur ve 'disse' adı verilen fenestrasyonları nedeniyle dolaşımda bulunan lenfositler, sinüoitlerde hepatositler ile direk temastadır. Gastrointestinal sistemden gelen kandaki antijenleri sinüoitler aracılığı ile lenfositlere ve antijen sunan hücrelere tanıtır (21).

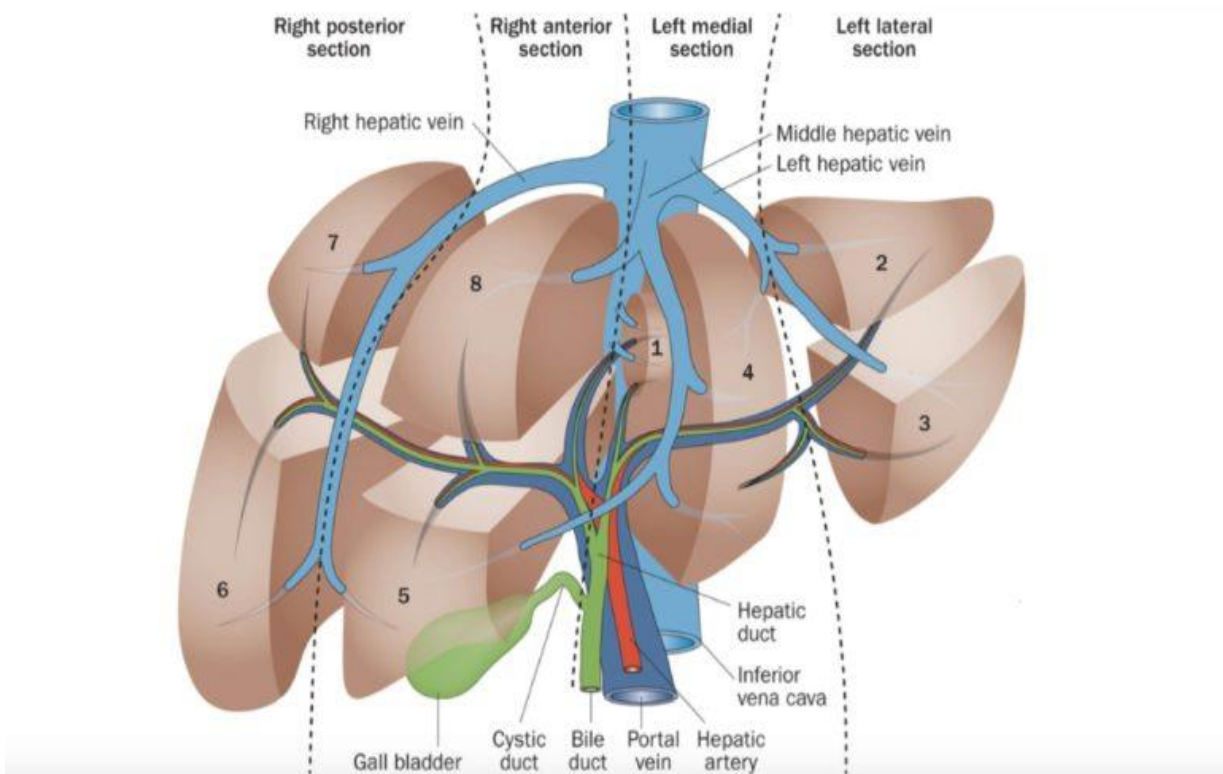
## 1.2. Karaciğer anatomisi

Karaciğer en büyük solid organdır. Vücut ağırlığının %2-3'ünü oluşturur. Anatomik olarak sağ ve sol loblardan oluşur. Sağ üst kadranda diyaframın altında yerleşim gösterir, kostalar tarafından korunur. Kraniokaudal uzunluğu 15-17 cm aralığındadır. Glisson kapsülü diye adlandırılan fibröz bir tabaka tarafından çevrelenmiştir. Koroner ligaman, karaciğer kubbe düzeyinde superiora doğru uzanarak karaciğeri diyaframa sabitler. Koroner ligaman sağa ve sola doğru triangular ligamanlar, anteriora doğru ise falsiform ligaman olarak devam eder. Falsiform ligaman umblikusdan karaciğerin ön yüzündeki umblikal fissüre kadar devam eder. Hepatik venlerin İVK'ya drene olduğu yer, bu ligamanın tabanı hizasında denk gelir. Falsiform ligamanın alt kenarını, içerisinde oblitere olmuş duktusvenozus bulunduran ligamentum teres hepatis oluşturur. Duktusvenozus fetal hayatta işlevseldir ve İVK ile bağlantılıdır. Plasentadan gelen oksijenize kanın fetüse ulaştırılmasında rol oynar. Doğumdan sonra ise bu duktusoblitere olur. Kronik karaciğer hastalığında portal hipertansiyona bağlı duktus açılır ve karın ön duvarında kaput medusa görünümüne neden olur. Porta hepatis düzeyinde karaciğer ile mide ve duodenum arasında gastrohepatik ve hepatoduodenal ligamanlar bulunur. Porta hepatisde portal ven, hepatic arter ve ekstrahepatik safra yolları yer almaktadır (22, 23).

## 1.3. Karaciğer Segmentasyonu

Couinaud'a göre karaciğer,portal venler ve hepatic venler takip edilerek anatomik segmentlere ayrılır. Portal ven bifurkasyonuna denk gelen Cantlie çizgisi, orta hepatic ven hizasında çizilen hayali bir hattır. Cantlie çizgisi karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır. Sağ hepatic ven, sağ lobu sağ anterior ve sağ posterior iki sektöre ayırır. Ligamentum teres hepatis, sol lobu medial ve lateral sektörlere ayırır. Portal ven dalları bu sektörleri superior ve inferior yönde ayırarak karaciğeri 8 segmente bölmüş olur. (23, 24) Kaudat lob bu segmentlerden ayrı segment 1 olarak kabul edilir. Sol hepatic ven sol lobun superiorunu segment 2,

inferiorunu segment 3 olarak ayırır. Sol hepatic ven ile orta hepatic ven arasında kalan kısım segment 4'tür. Segment 4'ün superioru segment 4A, inferioru ise segment 4B'dir. Orta hepatic venle sağ hepatic ven arasında kalan kısım sağ ön sektör, superiorunda segment 8, inferiorunda segment 5'i oluşturur. Sağ hepatic venden karaciğerin sağ lateraline doğru kalan kısmı ise sağ arka sektör oluşturur, bunun da inferioru segment 6, superioru ise segment 7 olarak isimlendirilir. (23)



Şekil 2.1 Karaciğerin Segmentleri

#### 1.4. Karaciğere Yakın Önemli Yapılar

Karaciğerin sol lobu ile midenin küçük kurvaturu arasında omentumminus yer alır. Omentumminus hizasında bulunan bağ dokusu gastrohepatik ligaman olarak bilinir. Gastrohepatik ligaman içinde vagusun hepatic nöral ağı ve nadir durumlarda sol gastrik

arterden ayrılan aberan sol hepatik arter gibi vasküler yapılar bulundurulabilir. Hepatik fleksura olarak bilinen çıkan kolonun transvers kolona döndüğü yer bazı kişilerde karaciğerin sağ lobuna direk temas halinde bulunabilir. Omentumminusun altında bulunan gastrohepatik ve hepatoduodenal ligamanlar dolayısıyla karaciğerin porta hepatis ve duodenuma komşuluğu mevcuttur. (22)

### **1.5. Karaciğerin Vaskülarizasyonu**

Karaciğer portal ven ve hepatik arter ile dual olarak beslenir. Kardiyakoutputun yaklaşık %25'ini alan oldukça vasküler bir organdır. Karaciğere gelen kanın %70-75'lik kısmı portal venden, kalan %25-30'luk kısmı ise hepatik arterden sağlanır. Portal ven ve hepatik arter kanı karaciğerin sinüzoidleri seviyesinde karışırlar. Karışan bu kan hepatik venler aracılığıyla İVK'ya, oradan da sistemik dolaşıma geçer.Çölyak trunkustan köken alan ortak hepatik arter, gastroduodenal dalını verdikten sonra hepatik propria arter olarak devam eder. Bu arter porta hepatis'te sağ ve sol loblara giden iki dala bölünür. Sistik arter, bu düzeyde sağ hepatik arterden köken alıp safra kesesini beslemek üzere devam eder. Hepatik arter varyasyonsıklığı sağda %20 aberan sağ hepatik arter, solda %15 sol aberan hepatik arter şeklindedir. Aberan sağ hepatik arter en sık superior mezenterik arterden, aberan sol hepatik arter ise en sık sol gastrik arterden köken alır.Pankreas boynu düzeyinde superior mezenterik ven ve splenik venin birleşimiyle portal ven meydana gelir. Sol gastrik ven, sağ gastrik ven, sistik ven ve pankreatikoduodenal venler de portal vene açılır. Portal ven yapı olarak kapaksız olup, normal basıncı 3-5 mmHg'dır (22).

### **1.6.BiliyerSistem Anatomisi**

Safra kanallarının anatomisi portal ven anatomisi ile benzerdir. Safra kanalı ile birlikte portal ven ve hepatik arter portal triadı oluşturur. Sol lob segment 2,3 ve 4'ün safra drenajı sol intrahepatik safra yolu ile sağlanmaktadır. Karaciğer sağ lob segment 5,6,7 ve 8'in safra drenajı

ise sağ intrahepatik safra yolu ile sağlanmaktadır. Segment 5 ve 8 sağ anterior, 6 ve 7 ise sağ posterior kanal ile drene olduktan sonra ekstrahepatik alanda birleşerek sağ ana safra kanalını oluştururlar. Sağ ana hepatik kanal vertikal olarak 1 cm kadar seyreder. Safra yollarında en sık varyasyon sağ ana safra kanalının olmayıp, sağ anterior ve posterior safra yollarının sol ana safra kanalı ile birleşmesidir (%12). Varyasyonlar için yaygın olarak Bismutt -Corlette sınıflandırması kullanılır(25). Segment 1'in safra yolları hem sağ, hem de sol ana safra kanallarına drene olur. Ekstrahepatik alanda sağ ve sol ana safra kanalları bifurkasyonu oluşturur ve ana hepatik safra kanalı olarak devam eder. Ana safra yolu, sistik kanal ile birleştikten sonra koledok olarak duodenum ikinci kıtaya kadar ilerler. Bu düzeyde ampullavateri aracılığıyla duodenuma açılır.

## **2. HEPATOSSELÜLER KARSİNOM**

### **2.1 Karaciğer Tümörleri**

Karaciğer tümörleri primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Primer tümörler ise kendi arasında benign ve malign iki alt gruba bölünür. Karaciğerin en sık primer malign tümörü HSK, en sık primer benign tümörü ise kavernoöz hemanjiomdur. Karaciğerin sekonder malign tümörleri primerlere göre daha sık olup, gastrointestinal sistem, böbrek, jinekolojik tümörler, akciğer, meme ve diğer organ malignitelerinin metastazları olarak karşımıza çıkar. Bu metastazların oluşmasına neden olan kanser hücreleri karaciğere genellikle portal ven aracılığıyla ulaşır.

Tablo 2.1. Karaciğerin benign ve malign tümörleri

<b>Primer benign tümörler</b>	<b>Primer malign tümörler</b>
<b>1. Epitel kaynaklı tümörler</b>	<b>1.Epitel kaynaklı tümörler</b>
<p><i>a) Hepatosit orijinli tümörler</i> Hepatosellüler adenom Fokal nodüler hiperplazi Nodüler rejeneratif hiperplazi</p> <p><i>b) Kolanjiyosit orijinli tümörler</i> Karaciğer basit kisti Safra kanalı adenomu Biliyerkistadenom</p>	<p><i>a) Hepatosit orijinli tümörler</i> Hepatosellüler karsinom Hepatoblastom</p> <p><i>b) Kolanjiyosit orijinli tümörler</i> Biliyerkistadenokarsinom Kolanjiyoselliler karsinom</p>
<b>2. Mezenşimal kaynaklı tümörler</b>	<b>2.Mezenşimal kaynaklı tümörler</b>
<p><i>a) Yağ doku kaynaklı</i> Lipom Miyolipom Anjiyolipom</p> <p><i>b) Vasküler kaynaklı tümörler</i> Kapiller-kavernöz-sklerozan/hyalinize Hemanjiyom İnfantil hemanjiyoendotelyoma PECOMA (perivascular epithelioid cell tumor)</p> <p><i>c) Mezotel kaynaklı tümörler</i> Benign mezotelyoma</p>	<p><i>a) Vasküler tümörler</i> Anjiyosarkom Epiteloidhemanjiyoendotelyoma</p> <p><i>b) Kas doku kaynaklı tümörler</i> Leiomyosarkom Rabdomiyosarkom</p> <p><i>c) Diğer tümörler</i> Embriyonel sarkom Fibrosarkom</p>
<b>3. Mikst tümörler</b>	
Benign teratom Hamartom	

## 2.2. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi

Tüm dünyada en sık ölüm nedeni iskemik kalp hastalıkları iken, en sık ikinci neden kansere bağlı ölümlerdir. DSÖ'ye göre kansere bağlı ölümlerin dördüncü en sık nedeni HSK'dır(30,31). Erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir(32,33). Yaşla birlikte insidansı artmaktadır. HBV'nün sık görüldüğü toplumlarda HSK insidansı dördüncü dekatta daha fazlayken, HCV ve sirotik karaciğer hastalığına bağlı olarak daha genç yaşlarda görülebilir(34). DSÖ'nün resmi

verilerine göre yılda 840000 yeni HSK vakası kaydedilmiş olup, yıllık 780000 HSK nedeni ölüm tespit edilmiştir(30,31). Doğu ve Güneydoğu Asya'da, Güney Afrika ülkelerindeki sıklığı yüksektir (%54.8)

### **2.3. Hepatosellüler Karsinom Etiyolojisi**

En başlıca risk faktörü kronik HBV enfeksiyonudur. HCV, alkolik karaciğer hastalığı, aflatoksin, hepatotoksik ajanlara maruziyet ve yağlı karaciğer hastalığı gibi risk faktörleri de mevcuttur. Bunlar HSK için önlenabilir risk faktörleridir(36,37). Hepatit B virüsü hepadnaviridae ailesinden olup, insanda kronik hastalığa neden olan hepatotropik bir virüstür. HBV, HSK etiolojisinde en sık neden olarak karşımıza çıkar (%54). HBV enfeksiyonu bağışıklık sisteminin bozarak karaciğerde fibrozise, siroza ve HSK'a neden olur. HBV'ye karşı aşı ve HBV enfeksiyonunda tedavi edici ilaçlar olmasına rağmen birçok kişi bu hastalığa yakalanmakta ve hatta yaşamını yitirmektedir. Resmi rakamlar yıllık 350 milyon kişinin enfekte olduğunu ve yaklaşık bir milyon kişinin ise enfeksiyonun kendisinden veya komplikasyonlarından dolayı öldüğünü göstermektedir (38,39,40,41). Hepatit C virüsü flavivirae ailesinden olup, insanda kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK'a neden olabilir. HCV ile enfekte kişilerde HSK gelişme ihtimali 20-30 kat artmaktadır (40,42). Alkol tüketimi karaciğerin yağlanması ve ilerleyen dönemlerde inflamasyona neden olarak, steatohepatit, siroz ve HSK gelişimine neden olur. Günlük 50-70gramdan fazla uzun süreli alkol tüketimi karaciğer hasarına neden olur(44,45,46). Toksin maruziyeti de HSK gelişimine neden olur. Besinlerde bulunan *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* mantarlarından üretilen mikotoksin olan Aflatoksin B1 ve M1 hepatotoksikite nedeniyle HSK'ya neden olabilirler. Bu toksinler suda çözünür ve yüksek ısıya dayanıklıdır. Bu nedenle kontamine süt ürünlerinde pastörizasyona rağmen toksin bulunabilir (40,45,47). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NASH) kronik karaciğer hastalığına neden olan bir diğer nedendir. Karaciğer enzim yüksekliği ve görüntülemelerde karaciğerde yağlanma ile tanı alır. Hepatosteatoz devam ederse ilerleyen dönemlerde inflamasyona ve

sonuç olarak steatohepatit, siroz ve HSK'ya neden olur. Dislipidemi, diyabet, obezite gibi nedenler de HSK gelişmesinde rol oynar. Primer biliyer siroz, hemokromatozis, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, Alfa 1 antitripsin eksikliği gibi otoimmün ve genetik hastalıklar da HSK etyolojisinde yer alırlar (40). Yapılan çalışmalarda sigara dumanının,içerdiği hepatokarsinojenlerden dolayı HSK oluşumunu 1,5 kat arttırdığı gösterilmiştir (33). Sebze, balık, omega 3 ağırlıklı beslenme, yüksek E vitamini değerleri ve kan lipid değerlerini düşüren statin tarzı ilaçların kullanımı HSK riskini düşürdüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir(40,49).

#### **2.4. Siroz ve Kronik Karaciğer Hastalığı**

Kronik karaciğer hastalığı, karaciğer parankiminde hasarlanmaya sekonder oluşan bulgulardır. Kronik karaciğer hastalığının ilerleyen dönemlerine ise siroz hastalığı adı verilir. Karaciğerdeki kronik hasar ve inflamasyona bağlı hepatik fibrozis oluşur. Parankimde rejenerasyon alanları ve aralarında fibröz septasyonlar meydana gelmesine neden olur. Parankimdeki bu değişiklikler vasküler ve biliyer yapılarda değişiklikler oluşturur.İnflamasyon parankimde fonksiyonların bozulması, KCFT'lerin ve bilirubin değerlerinin artışı izlenir. Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi de azalır. İştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadranda doluluk hissi gibi semptomlar görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde siroz geliştiğinde ise hastada sarılık, asit ve splenomegali gibi bulgular da görülmeye başlar. Karaciğer parankimi disfonksiyone olup, işlevini yitirdiğinde, kanda amonyakınbirikmesine sekonder hastalığın son döneminde hepatik ensefalopati gelişir (50,51,52).

#### **2.5. Siroz Taraması ve Hasta Yönetimi**

Kronik karaciğer hastalığı olan bireyler genellikle ilk dönemlerde asemptomatik olduklarından dekompanse olana kadar tanı almazlar. Dekompense olduğundaki semptomları ise sepsis, portal hipertansiyona bağlı varis kanamaları, hepatik ensefalopati, asit ve

mekanik bir obstrüksiyon olmadan gelişen sarılıktır. Tanıda altın standart biyopsi ile histopatolojik değerlendirmedir. Noninvaziv tanıda ise kan değerleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Sirozda risk faktörleri ve fiziksel bulgular aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir (Şekil 2.2 ve Şekil 2.3).

### *Risk grupları*

HBV enfeksiyonu  
HCV enfeksiyonu  
Ailesel karaciğer hastalığı  
Kan transfüzyon öyküsü  
Obezite  
Diyabet  
Alkol alımı  
Karaciğer hasarı  
Ve diğer..

### Şekil 2.2 Sirozda risk faktörleri (54)

### *Fiziksel bulgular*

Asit  
Hepatomegali  
Splenomegali  
Jinekomasti  
Özofagus varisleri  
Abdominal cilt varisleri  
Spider anjiyomlar  
Palmareritem  
Rosasea  
Alt ekstremitte ödemi

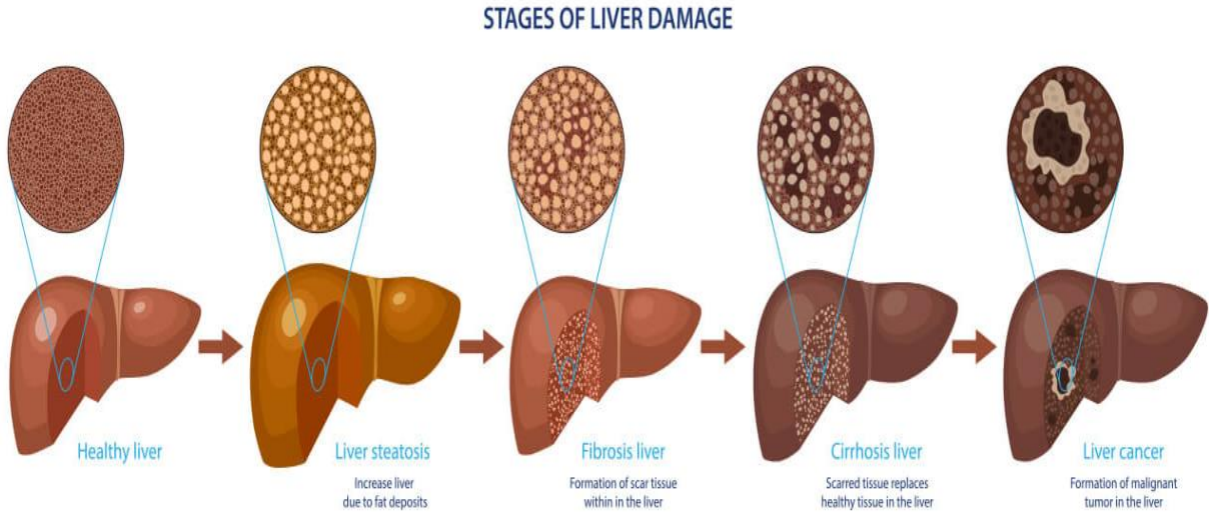
### Şekil 2.3 Sirozda fiziksel bulgular (54)

HBV veya HCV tespit edilen hastalarda antiviral tedavi başlanması siroz gelişimini geciktirmektedir. Ayrıca siroz gelişenlerde antiviral tedavi

başlanması sirozun ilerlemesini yavaşlatır ve klinik iyileşme sağlar. İleri yaşla birlikte devamlı olarak günlük 50 gramdan fazla alkol tüketimi kötü prognoz göstergesidir. Alkol tüketiminin kesilmesi prognozda iyileşme sağlamaktadır. Otoimmün hepatite bağlı gelişen sirozda tedavide steroidler, primer biliyer sirozda ise tedavide ursodeoksikolik asit önerilir. Portal hipertansiyonlu sirozlu hastalarda özofagus varislerine bağlı gastrointestinal kanama olduğunda endoskopik olarak ligasyon veya skleroterapi yapılabilir. Medikal tedavide ise portal hipertansiyonu düşürmek amacıyla beta blokerler ve nitratlar kullanılabilir. Asit gelişen sirozlu hastalarda proteinden zengin beslenme, diüretikler ve albümin infüzyonu verilebilir. Bu tedavilere rağmen önlenemeyen asit durumunda paracentez uygulanabilir. Asitin cerrahi tedavisinde ise peritonovenöz şant veya transjuguler intrahepatik portosistemik şantlar uygulanabilir (61,63,64,65). Karaciğer yetmezliği gelişen sirozlu hastalarda dolaşımdaki vazodilatasyon ve böbreklerdeki vazokonstriksiyona sekonder hepatorenal sendrom gelişmektedir. Oluşan böbrek yetmezliği sonucu serum kreatinin seviyeleri yükselir. Karaciğer yetmezliğinin neden olduğu bir diğer klinik durum ise hepatik ensefalopatidir. Kolonik bakteriler ve mukozadan salgılanan enzimler proteinleri yıkar, ortaya çıkan amonyak sistemik ve portal dolaşıma geçmesi sonucu nörolojik fonksiyonların bozulmasına ve ensefalopatiye neden olur. Sirotik hastalarda bir diğer komplikasyon, venöz tümör trombüsüdür. Portal venöz açıklığı sağlamak için antikoagülan kullanılabilir. İleri dönem sirotik hastalarda karaciğer transplantasyonu (LT) tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak HSK için risk faktörleri olarak siroz (herhangi bir tipi), kronik viral hepatitler (HBV, HCV, HDV), metabolik hastalıklar (heksahidrokanabinol eksikliği, alfa 1 antitripsin eksikliği, glikojen depo hastalıkları, hereditertirozinemi, porfiria), ilaç ve toksinler (alkol, aflatoksin $\beta$ 1, androjenik steroidler, thoriumdioksit) gösterilebilir (68,69,70,71).

## 2.6.Hepatokarsinogenez

Karaciğerde hücresel ve moleküler düzeyde genetik ve epigenetik değişikliklere bağlı hepatokarsinogenez oluşur. Hücre hasarı, hücre ölümü ve rejenerasyon döngüsüyle devam eden kronik inflamasyon hücre düzeyinde epigenetik ve genetik değişikliklere neden olur. Bunun da sonucunda bazı hücreler kontrolsüz büyüme ve çoğalma özelliği kazanır, hatta karaciğer dışı uzak metastazların oluşmasına bile neden olabilir. Moleküler düzeyde HSK hücreleri incelendiğinde birçok tümör supresör genlerde ve onkogenlerde disregülasyon olduğu görülmüştür. Bu onkogen ve tümör supresör genlere örnek; COX-2, ErbB reseptör ailesi, TP53,  $\beta$ -katenin, p16, MET, HGF'dir.

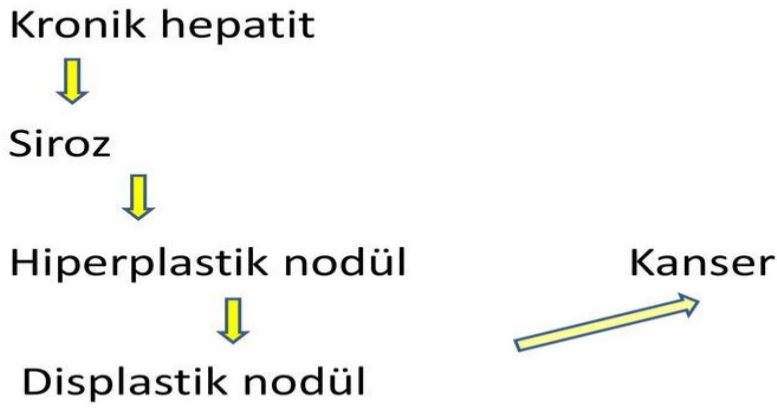


Şekil 2.4HepatokarsinogenezAşamaları

Etyoloji ne olursa olsun karaciğerde kronik hasara ilk yanıt inflamasyondur. Sonrasında rejenerasyon ve fibrozis oluşur. Fibrozis ve siroz gelişimi karaciğerde nodüllerin oluşmasına neden olur.Nodüllerde displazi varsa displastik nodüller, yoksa rejenerasyon nodülleri veya sirotik nodüller olarak adlandırılır. Sirotik nodüller etrafı fibrozisle çevrili 1-1,5 cm boyutunda normal parankim alanlarıdır (75). Displastik

nodüller ise normal parankimden ayırt edilebilen 1-1,5 cm boyutlarındadır. Rejenerasyon nodüllerinden farklı olarak displastik nodüllerde kalınlaşmış trabeküllerin ve yalancı glandların olması,arterinin yanında portal ven ve safra yolunun olmaması ve içerisinde parankime göre daha fazla demir, bakır ve yağ bulunması gibi histolojik özellikleri vardır. Hücrelerinde atipi olup olmamasına göre displastik nodüller de kendi aralarında düşük gradeli ve yüksek gradeli displastik nodüller olarak ayrılırlar. HSK gelişim süreci aşağıdaki gibidir (Şekil 2.5). Malignitepotansiyeli yüksek gradeli displastik nodüllerdedahafazladır(75,76).

### HCC gelişim süreci



Şekil 2.5 HSK Gelişim Aşamaları

Yüksek gradeli displastik nodülü erken dönem HSK'dan ayıran en önemli özellik stromal invazyonun henüz gelişmemiş olmasıdır. Erken dönem HSK'nın histolojik özellikleri çevre parankime göre dansitesinin iki kereden fazla artmış olması, psödoglandüler oluşum görülmesi, trabeküllerde kalınlaşma ve düzensizlik izlenmesi, lezyon içinde çok sayıda portal yolak olmasıdır(75,76). İleri dönem HSK lezyonları, vasküler invazyon ve metastaz yapan lezyonlardır. İki cm'den küçük lezyonlarda fibröz kapsül ve internalseptasyonlar görülürken, 2 cm'den büyük lezyonlar az diferansiye ve daha agresif seyirli dirler (77).

## 2.7. HSK Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Topluluğu (AASLD) kılavuzuna göre kronik karaciğer hastalarına altı ayda bir USG veya birlikte AFP taraması yapılması önerilir. USG ucuz, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir, radyasyon etkisi olmayan yöntem olup, HSK için sensitivitesi%51-87, spesifitesi ise %80-100'dür. Üç cm'den küçük lezyonlar USG'de homojen hipoeoik görünürler. Büyük lezyonlar ise genellikle heterojen ve mikstekojen görünürler. Buna ek olarak mozaik patern, lateral gölgelenme ve periferel hipoeoik alan da görüntüleme bulgularıdır(75,78,79,80). Doppler USG ile lezyon içerisinde sürekli ve pulsatil akım olması da HSK lehine bulgulardır. Doppler ile, ayrıca portal ven ve hepatik venler incelenebilir, venöz tümör trombüsü varlığı ve portal hipertansiyon hakkında bilgi alınabilir. USG'de HSK açısından şüpheli bir lezyon görüldüğünde bifazik veya trifazik BT ile değerlendirme yapılabilir. HSK için BT'nin sensitivitesi%63-76, spesifitesi ise %87-98'dir. MR'a göre daha hızlı çekim alınması, yaygın kullanımı gibi avantajlarının yanı sıra, radyasyon gibi dezavantajları da vardır. Tanı için olması gereken geç arteriyel faz, portal venöz faz ve geç faz görüntülerdir. Kontrast öncesi görüntü alınması da tanıya yardımcı olur. Kontrastsız görüntüde lezyon hipodens olarak izlenir. Arteriyel fazda kontrastlanma artmış vaskülarite ile ilişkili olup, HSK için karakteristiktir(81).Portal venöz fazda kontrast yıkanması görülür. Bunun sebebi lezyonda portal venöz kanlanmanın azalmasıdır(81). Geç fazda periferel tutulan kontrast varlığı ise lezyonda kapsül olduğu anlamına gelir. Portal fazda ise portal trombüs veya tümör trombüsü varlığı tespit edilebilir (75,81,82). MR görüntülemenin HSK için sensitivitesi%77-90, spesifitesi ise %84-97'dir. BT'de olduğu gibi MR görüntülerde de lezyonda geç arteriyel fazda kontrast tutma, portal faz ve geç fazda kontrast yıkanması HSK için karakteristiktir. Dinamik kontrastlı görüntüleme yöntemlerine ek olarak MR incelemede prekontrast T1 ağırlıklı görüntüler, T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon

ağırlıklı görüntüler ve difüzyondan hesaplanan ADC sekansları alınabilir. HSK lezyonları MR'da genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, lezyon yağdan zenginse iyi diferansiye olarak yorumlanmaktadır (75,79,81). Biyopsi HSK tanısında en önemli rol oynasa da, işlem sırasında tümör ekilimi ve kanama riski vardır(83).

## 2.8. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)

LI-RADS, Sirotik hastalarda görüntüleme, tanı ve tedavi planlarının standardize edilmesi için ACR tarafından 2011 yılında oluşturulmuştur. LI-RADS karaciğerdeki lezyonları 5 kategoride sınıflandırmaktadır. LI-RADS 1 kesin benign lezyonları gösterirken, LI-RADS 5 kesin HSK lezyonlarını tariflemektedir. Kesin HSK lezyonunun yanı sıra, venede tümör trombüsü varsa LI-RADS-TIV (tumor in vein) olarak kategorize edilir. LI-RADS-M ise HSK dışı başka maligniteye ait bulgular olduğunda kullanılır. Karaciğerdeki lezyon için yeteri kadar bulgu olmadığında veya kategorize edilemediğinde ise LI-RADS-NC kullanılır (84).

Tablo 2.2. LI-RADS Sınıflandırması Klinik Sonuçları ve HSK Olasılıkları

<b>LR – 1</b>	Kesinlikle benign (%0)
<b>LR – 2</b>	Olasılıkla benign (%13)
<b>LR – 3</b>	Orta düzeyde malignite olasılığı (%38)
<b>LR – 4</b>	Olasılıkla HSK (%74)
<b>LR – 5</b>	Kesinlikle HSK (%94)
<b>LR – TIV</b>	Ven içinde tümör
<b>LR – M</b>	HSK dışında malign lezyon (%36)
<b>LR – NC</b>	Kategorize edilemez (görüntü eksik veya kalitesiz)

LI-RADS ile sınıflandırma yapılabilmesi için görüntüleme araçlarında olması gereken özellikler tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Lİ-RADS BT ve MR olması gereken özellikler ve görüntüler

BT	Gerekli olan görüntüler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriyel faz</li> <li>• Portal venöz faz</li> <li>• Geç faz</li> </ul>
	Önerilen görüntüler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekontrast</li> <li>• Multiplanarreformata görüntüler</li> </ul>
MR	Gerekli olan görüntüler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrastsız in-faz, out faz T1 AG</li> <li>• T2 AG</li> <li>• Kontrastlı multifaz T1 AG</li> <li>• Prekontrast T1</li> <li>• Arteriyel faz</li> <li>• Portal venöz faz</li> </ul>
	Önerilen görüntüler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difüzyon ağırlıklı görüntüler</li> <li>• Çıkarma görüntüler</li> <li>• Multiplanar görüntüler</li> </ul>

Lİ-RADS için kullanılan parametreler; arteriyel fazda kontrastlanma, lezyonda kapsül olması, non-periferik kontrast yıkanması ve büyüme hızıdır. Altı ay içerisinde kitlenin boyutunda %50'den fazla büyüme varsa büyüme hızı pozitif kabul edilir.

Tablo 2.4. Lİ-RADS Skorlaması

Arteriyel fazda periferik olmayan kontrast zenginleşmesi		YOK		VAR		
		<20	>20	<10	10-19	>20
Diğer önemli özellikler 1.Periferik olmayan "wash-out" 2.kapsüller boyanma 3.büyüme hızı	HİÇ	LR – 3	LR – 3	LR – 3	LR – 3	LR – 4
	1	LR – 3	LR – 4	LR – 4	LR – 4/5*	LR – 5
	>2	LR – 4	LR – 4	LR – 4	LR – 5	LR – 5

\*bu kategorideki lezyonlar şu durumlar dışında LR – 4 kabul edilir:

6 aydan daha kısa bir süreden %50'den fazla boyut artışı olması

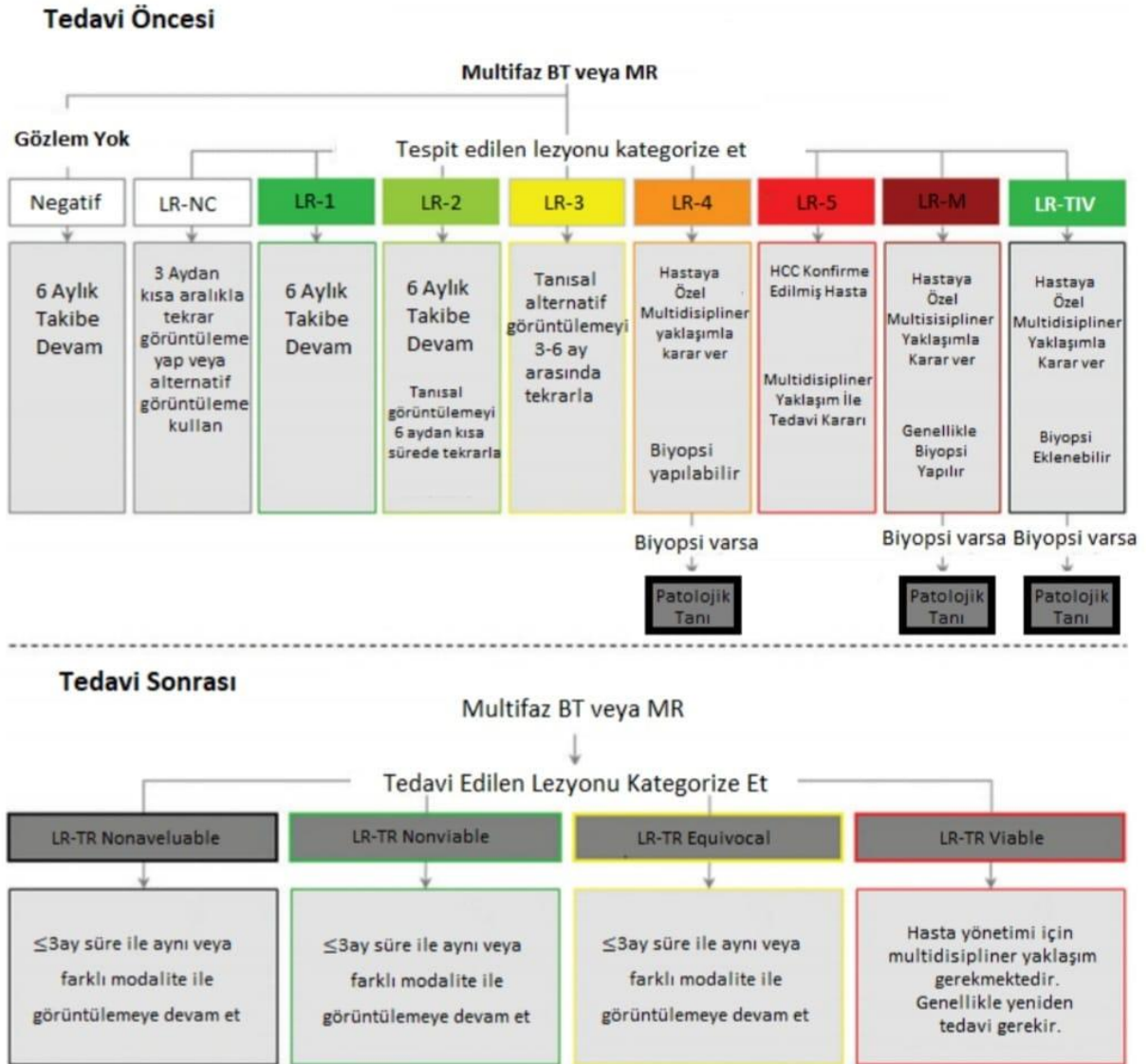
USG'de görünür bir lezyon olması ve "wash-out" göstermesi

HSK tanısı konması için radyolojik olarak arteriyel fazda kontrastlanma, portal fazda ve geç fazda "wash-out" bulgusunun olması yeterlidir ve histopatolojik tanı için genellikle biyopsiye gerek kalmaz. Radyolojik olarak HSK olmasına rağmen biyopsi gereken durumlar tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2.5. Biyopsi Yapılması Gereken Hasta Grupları

İlk biyopsi	Lezyon malignite için şüpheli ancak LI-RADS 5 değilse (LI-RADS 4 veya LI-RADS M)
	Lezyon LI-RADS 5 kriterlerini karşılıyor ancak; <ul style="list-style-type: none"><li>✚ Hasta HSK gelişimi için yüksek riskli grupta değilse</li><li>✚ Ca 19-9 veya Karsinoembriyjenik Antijen (CEA) gibi karaciğere metastaz yapabilen diğer malignite belirteçleri yüksekse</li><li>✚ Klinik kararı değiştirecek HSK metastazının tespit edilmesi</li><li>✚ Histolojik derecelendirme ve moleküler karakterizasyon isteniyorsa</li><li>✚ Klinik araştırma gerekiyorsa</li></ul>
Biyopsitekrarı	İlk biyopsinin diyagnostik olmaması
	İlk biyopsi sonucu ile görüntüleme, biyobelirteçler ve diğer faktörler açısından uyumsuzluk olması

Lİ-RADS kategorizasyonu yapıldıktan sonra takip ve tedavi protokolü şekilde belirtildiği gibidir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Lİ-RADS sınıflandırması sonrası takip yaklaşımı

## 2.9. HSK Evrelemesi ve Tedavi Yöntemleri

Sirotik hastada, hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesi için Child Pugh sınıflandırması kullanılır. Serum albümini, serum bilirubin değerleri ve INR gibi laboratuvar bulguları, asit olup olmaması, hepatik

ensefalopati varlığı Child Pugh sınıflamasında kullanılan parametrelerdir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Child Pugh Sınıflaması

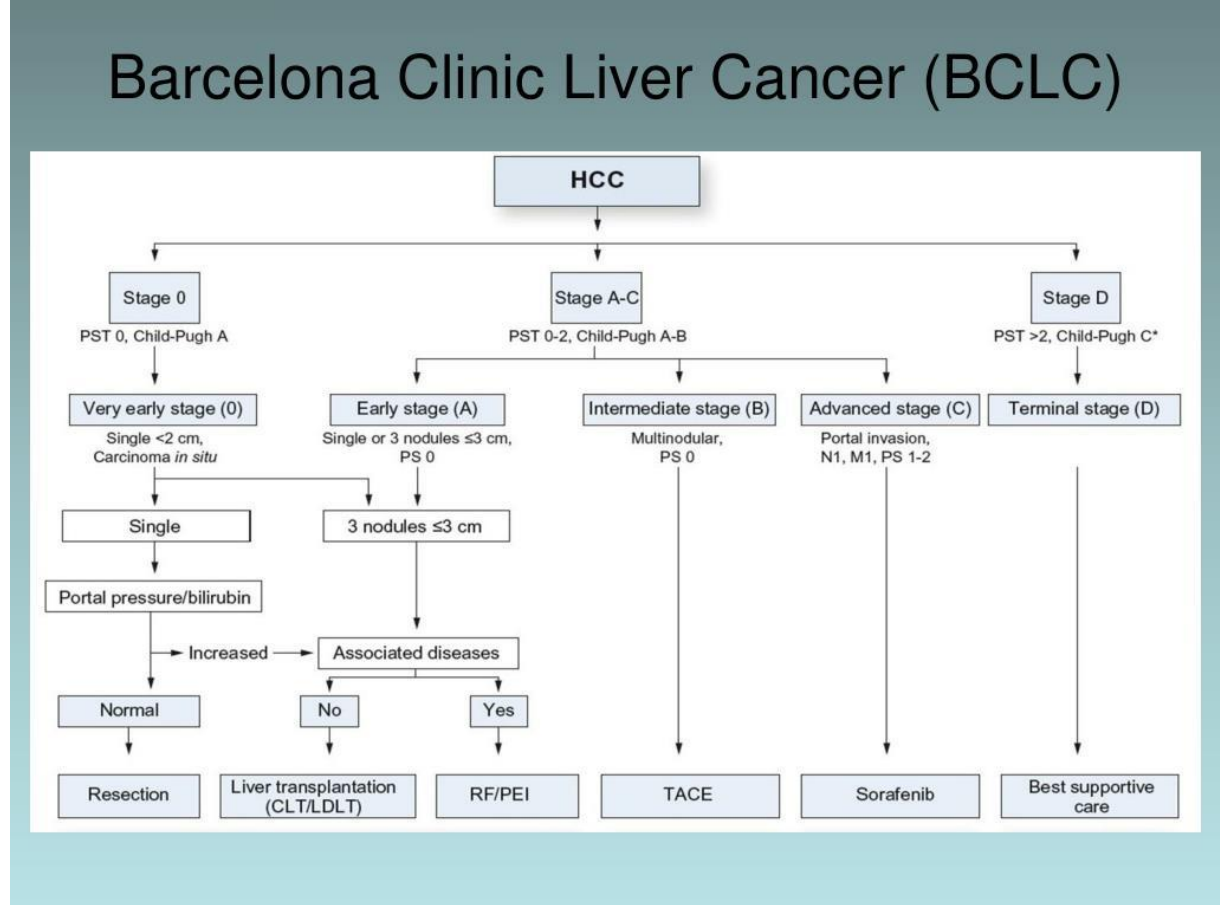
	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dL)	>3.5	3.5-2.8	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Child Pugh A (5-6 puan)	İyi kompanse hastalık		
Child Pugh B (7-9 puan)	Ciddi fonksiyonel bozukluk		
Child PughC (10-15 puan)	Dekompense siroz		

HSK'dahastalığın tedavisinde prognoza etkili laboratuvar, görüntüleme ve klinik bulgular tablo 2.7. de ayrıntılı belirtilmiştir.

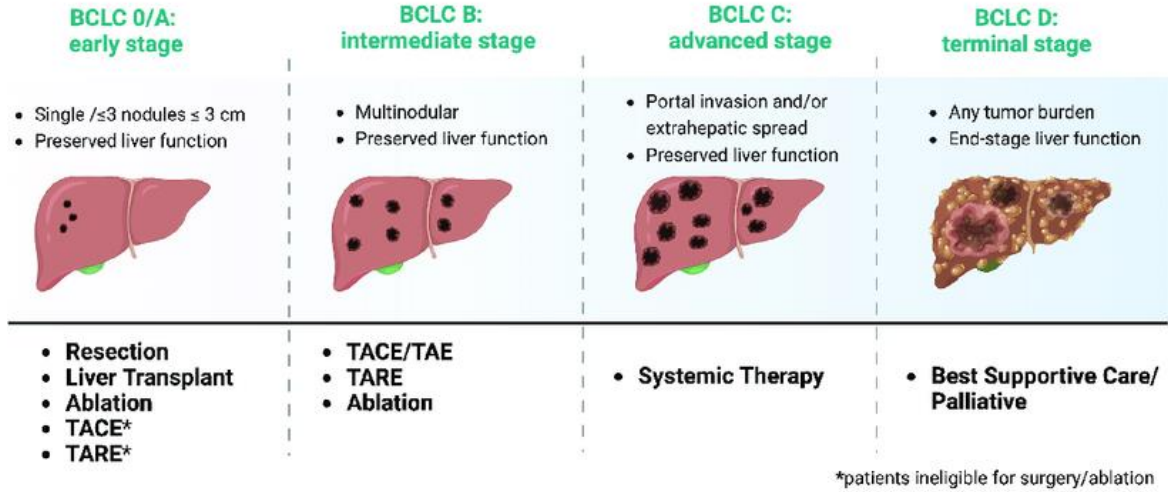
Tablo 2.7. HSK'daPrognostik Faktörler

<i>Prognostik faktörler</i>
<b>1. Tümörün durumu</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✚ Lezyon sayısı ve boyutu</li><li>✚ Mikrovasküler invazyon varlığı/yokluğu</li><li>✚ Ekstrahepatik yayılım varlığı/yokluğu</li></ul>
<b>2. Karaciğer fonksiyonları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✚ Child Pugh sınıflaması</li><li>✚ Serum bilirubin düzeyleri</li><li>✚ Serum albümin düzeyleri</li><li>✚ Portal hipertansiyon varlığı/yokluğu</li></ul>
<b>3. Fizik muayene</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✚ Semptom varlığı</li><li>✚ ECOG (EasternCooperativeOncologyGroup) skoru</li></ul>

HSK'da tedavi, genellikle tümörün evresine göre belirlenir. HSK evrelemesi için Barcelona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) ve Hong Kong Karaciğer Kanseri (HKLC) gibi birçok evreleme sistemi kullanılabilir. En sık kullanılan sistem BCLC'dir.



Şekil 2.7. BCLC sınıflaması ve tedavi yöntemleri



Şekil 2.8. Lezyon Boyutuna Göre Tedavi Yaklaşımı

Lezyonun tamamen ortadan kaldırılması lezyon boyutu küçükken mümkün olup, lezyon boyutu veya sayısı arttığında tedavi planı daha parsiyel ve palyatif olmaktadır. BCLC sistemine göre evre 0 ve evre A lezyonlarda cerrahi rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu (LT) uygulanabilir. KCFT bozulmamış, portal hipertansiyon gelişmemiş, erken evre hastalarda ilk tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Bu hastaların beş yıllık sağ kalım oranı %60-80'dir (88). Üç cm'den büyük veya üçten fazla nodülü olan BCLC'ye göre evre B HSK hastalarında, karaciğerde fonksiyonel bozulma yoksa ve asemptomatikse, vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım yoksa transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) ilk tedavi yöntemidir. TACE'nin amacı lezyonda sitotoksikite ve iskemi oluşturmaktır (89). Ekstrahepatik ve/veya intravasküler invazyon olan BCLC'ye göre evre C lezyon varsa hasta ileri dönem olarak kabul edilir. Bu hastalar için sistemik kemoterapötik ajan olmayıp, kullanımı sağkalımı kötü etkilemektedir. Sorafenib tümör büyümesini ve angiogenezi inhibe eden mekanizmalara sahip bir ajandır. TACE veya RT ile kombine BCLC evre C hastalarda tedavide kullanılabilir (90,91). Hem efektif hem de sağkalıma etkili bir diğer lokal tedavi yöntemi radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemidir (92). Kronik karaciğer hastalığı yakın takip

gerektirmekte olup gelişebilecek HSK için erken tanıya yardımcı olur. Erken evrede saptanan HSK'larda tedavide küratif rezeksiyon veya transplantasyon şansı varken, geç evrelerde bu şans yitilmektedir(37).

## 2.10. HSK İçin Cerrahi Kriterler

Hepatoselüler karsinom (HSK) için cerrahi tedavi, hastanın genel durumu, tümörün boyutu, sayısı, lokalizasyonu ve karaciğer fonksiyonlarına bağlı olarak belirlenir. HSK için cerrahi kriterler;

### 1. Tümör boyutu ve Sayısı

- ✚ Tek bir tümör veya birkaç küçük tümör (genellikle üç veya daha az) cerrahi için uygundur.
- ✚ Tümörün boyutu genellikle 5 cm veya daha küçük olmalıdır.

### 2. Tümör lokalizasyonu

- ✚ Tümör, karaciğerin cerrahi olarak çıkarılabilir bir kısmında yer almalıdır.
- ✚ Tümör büyük damar yapılarıyla ilişkili olmamalıdır (örneğin portal ven veya karaciğerin ana damarları).

### 3. Karaciğer Fonksiyonları

- ✚ Karaciğerin geri kalan kısmının yeterli fonksiyon gösterebilmesi önemlidir
- ✚ Child-Pugh sınıflandırması A veya bazen B olan hastalar cerrahi için aday olabilir. Child-Pugh C olan hastalar genellikle cerrahi için uygun değildir.

### 4. Genel Sağlık Durumu

- ✚ Hasta, genel anesteziyi ve cerrahi işlemi tolere edebilecek durumda olmalıdır.
- ✚ Komorbiditeler (eşlik eden hastalıklar) cerrahi için bir engel oluşturmamalıdır.

### 5. Ekstrahepatik Metastaz Olmaması

- ✚ Tümör, karaciğer dışında yayılım göstermemelidir

## 6.Cerrahi Sonrası Rezidüel Karaciğer Hacmi

- ✚ Cerrahiden sonra kalan karaciğer dokusunun yeterli olması önemlidir. Genellikle en az %30 oranında sağlam karaciğer dokusu kalması gereklidir.

Bu kriterler, genel bir rehber niteliğindedir ve her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi müdahale kararı, multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalı ve hastanın tüm özellikleri dikkate alınmalıdır (123, 124, 125).

### **2.11. HSK'da Tedavi Sonrası Nükse Etki Eden Faktörler ve AFP Pozitifliğinin Cerrahi Rezeksiyon Sonrası Rekürens Etkisi**

HSK cerrahisinden sonra nüks (rekürens) riski oldukça yüksektir. Nüksün olası nedenleri ve yönetimi aşağıdaki şekildedir;

Nüks nedenleri

- 1.Mikrometastazlar: cerrahi sırasında tespit edilemeyen küçük tümör odakları;
- 2.Multifokal tümör gelişimi: Karaciğer geri kalanında yeni tümörlerin gelişmesi;
- 3.Tümör mikrovasküler invazyonu: Tümörün küçük kan damarları yoluyla yayılması;
- 4.Preoperatif tümör özellikleri: Büyük tümörler, yüksek Alfa-Fetoprotein (AFP) düzeyleri ve vasküler invazyon gibi faktörler nüks riskini artırabilir.

Nüks yönetimi;

1. Düzenli takip: ameliyat sonrası hastaların düzenli olarak takip edilmesi önemlidir. Genellikle 3-6 ayda bir görüntüleme (USG, MRG veya BT) ve laboratuvar testleri (AFP gibi) yapılır.

2.Lokal Tedaviler:

- ✚ Radyoembolizasyon: Radyoaktif madde kullanarak tümörü küçültme;
- ✚ Radyofrekans Ablasyon (RFA): Isı kullanarak tümörü yok etme;
- ✚ TACE (Transarterial Chemoembolization): Karaciğere giden arterlere kemoterapi ilaçları ve embolizasyon materyalleri enjeksiyonu yapılması gibi tedavi yöntemlerini içerir.

### 3.Sistemik tedaviler:

- ✚ Hedefe yönelik tedaviler: Sorafenib veya Lenvatinib gibi ilaçlar;
- ✚ İmmünoterapiler: Pembrolizumab veya nivolumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleri gibi tedavileri içerir.

4.Tekrar Cerrahi: Uygun hastalarda tekrar cerrahi değerlendirilir.

5.Karaciğer nakli (LT): Karaciğer fonksiyonu iyi olan hastalar için uygun bir seçenek olabilir.

Nüks riskini azaltmak için cerrahi sonrası dikkatli bir takip ve gerektiğinde ek tedaviler önemlidir. Her hastanın durumu bireysel olarak değerlendirilmeli ve multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir.HSK'da alfafetoprotein (AFP) pozitifliğinin nüks üzerindeki etkisi önemli bir prognostik faktördür. AFP, karaciğer kanseri dahil bazı kanser türlerinde tümör belirteci olarak kullanılan bir proteindir.

AFP pozitifliğinin nüks üzerindeki etkisi;

### 1.Prognostik Değer:

- ✚ Yüksek AFP seviyeleri, genellikle daha agresif bir tümör biyolojisine işaret eder. Bu durum, cerrahi sonrası nüks riskinin artmasına neden olabilir.

- ✚ Ameliyat öncesi yüksek AFP seviyeleri olan hastalarda nüks riski, düşük AFP seviyelerine sahip hastalara kıyasla daha yüksektir.

## 2.Tümör Büyüklüğü ve Yayılımı:

- ✚ Yüksek AFP seviyeleri, genellikle daha büyük ve daha yaygın tümörlerle ilişkilidir. Bu da cerrahi sonrası tümörün tekrarlama olasılığını artırır.

## 3.Vasküler İnvazyon:

- ✚ Yüksek AFP seviyeleri, mikrovasküler invazyon riskinin arttığını gösterebilir. Vasküler invazyon, tümör hücrelerinin kan damarlarına yayılması anlamına gelir ve bu da nüks riskini artırır.

## 4.Cerrahi sonrası takip:

- ✚ AFP seviyesi, cerrahi sonrası takipte de önemli bir rol oynar. Ameliyat sonrası AFP seviyelerinin düşmemesi veya tekrar yükselmesi, tümör nüksünün bir göstergesi olabilir.

## Yönetim Stratejileri;

### 1.Düzenli takip:

- ✚ Ameliyat sonrası AFP seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir. Yükselen AFP seviyeleri, erken dönemde nüksü tespit etmek için kullanılabilir.

### 2.Ek tedaviler:

- ✚ Yüksek AFP seviyeleri olan hastalarda cerrahi sonrası ek tedaviler (örneğin, adjuvan tedavi) düşünülebilir. Bu tedaviler, nüks riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

### 3.Multidisipliner yaklaşım:

- ✚ AFP pozitif hastalar, cerrahi sonrası multidisipliner bir ekip tarafından yakından izlenmelidir. Gerektiğinde ek tedavi stratejileri uygulanabilir.

Sonuç olarak, AFP pozitifliği HSK'da nüks riskini artıran önemli bir faktördür. Bu nedenle, AFP seviyeleri yüksek olan hastalar, cerrahi sonrası daha yakından takip edilmeli ve nüksü önlemek için ek tedavi stratejileri dikkate alınmalıdır (126, 127).

## 2.12. HSK'da Sağ Kalıma Etki Eden Faktörler

Hepatoselüler Karsinomda (HSK) sağ kalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler genellikle hastanın genel durumu, tümörün özellikleri ve uygulanan tedavi yöntemleriyle ilgilidir.

### 1. Tümörle ilgili faktörler;

- + Tümör boyutu - küçük tümörler genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir.
- + Tümör sayısı - tek lezyonu olan hastalar, çoklu lezyonlu hastalara kıyasla daha iyi bir sağ kalım oranına sahiptir.
- + Vasküler invazyon - tümörün kan damarlarına yayılması (vasküler invazyon), kötü prognozla ilişkilidir.
- + Ekstrahepatik yayılım - tümörün karaciğer dışına yayılması, sağ kalımı olumsuz etkiler. Karaciğer dışında yayılım akciğer (%30-50), diyafragma (%10-15), kemikler (%5-20), sürrenal ve periton (%5-10) gibi organlara olmaktadır. HSK'ların %60'ında tanı konulduğunda ekstrahepatik metastaz mevcuttur (140).

### 2. Hastayla ilgili Faktörler;

- + Karaciğer fonksiyonu - iyi karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh A) olan hastalar, daha iyi sağ kalım oranlarına sahiptir. Child-Pugh B ve C olan hastalar daha kötü bir prognoza sahiptir.
- + Genel Sağlık Durumu - Performans durumu iyi olan (örneğin, ECOG 0 veya 1) hastalar, daha iyi sağ kalım oranlarına sahiptir.
- + Komorbiditeler - Diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıkların varlığı sağ kalımı olumsuz etkileyebilir.

### 3. Tedaviyle ilgili faktörler;

- ✚ Cerrahi rezeksiyon - cerrahi olarak tümörün tamamen çıkarılması, sağ kalım oranlarını önemli ölçüde artırabilir.
- ✚ Karaciğer nakli - uygun hastalarda karaciğer nakli (LT), uzun dönem sağ kalım oranlarını artırabilir
- ✚ Lokal tedaviler - TACE, TARE, radyofrekans ablasyon (RFA) gibi lokal tedaviler, tümör kontrolünü sağlayarak sağ kalımı uzatabilir.
- ✚ Sistemik tedaviler: hedefe yönelik tedaviler (örneğin, sorafenib, lenvatinib) ve immünoterapiler (örneğin, nivolumab, pembrolizumab) ileri evre hastalarda sağ kalımı iyileştirebilir.

#### 4.Biyomarkerlar;

- ✚ Alfa-Fetoprotein (AFP) seviyesi - Yüksek AFP seviyeleri, genellikle daha kötü bir prognoza işaret eder.
- ✚ Genetik ve moleküler belirteçler - Bazı gen mutasyonları ve moleküler belirteçler, sağ kalımı etkileyebilir ve tedaviye yanıtı belirleyebilir.

#### 5.Tedavi Yanıtı ve Takip;

- ✚ Tedavi yanıtı - uygulanan tedaviye iyi yanıt veren hastalar, daha iyi sağ kalım oranlarına sahip olabilir.
- ✚ Düzenli takip ve erken tespit - Düzenli takip ve nüksün erken tespiti, tedavi başarısını ve sağ kalımı artırabilir.

Sonuç olarak, HSK'da sağ kalım birçok faktörün birleşik etkisine bağlıdır ve bu faktörlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi hastaların en uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (128, 129, 130).

### **3.Gereç ve Yöntem**

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2024/317 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmanın retrospektif karakterde olmasından dolayı etik kurul tarafından hastalardan aydınlatılmış onam alınmasına gerek görülmemiştir.

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Ocak 2007 tarihinden Ocak 2024 tarihine kadar olan zaman aralığında Radyoloji Anabilim Dalında yapılan tüm dinamik kontrastlı karaciğer MR görüntüleme raporları retrospektif olarak taranarak HSK ile uyumlu lezyon tanısı alan ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Anabilim Dalında takip ve tedavi edilen ve/veya Genel Cerrahi Anabilim Dalında ameliyat edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların, Hastane İşletim Sistemi aracılığıyla yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, laboratuvar verileri, eğer yapıldıysa histopatolojik değerlendirme sonucu ve uygulanan tedavi bilgileri elde edilmiştir.

Taramada yukarıdaki kriterlere uygun 260 HSK ile uyumlu lezyonu olan hasta bulundu. Mevcut olan 272 hastanın beşinin sistemde çalışılmış AFP değeri olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. İki hastanın histopatolojik değerlendirme sonucu Kolanjiyosellüler Karsinom olarak yorumlandığı için çalışma dışı bırakıldı. Bir hastanın histopatolojik değerlendirme sonucu Hepatoblastom olarak yorumlandığı için çalışma dışı bırakıldı. Dört hasta farklı görüntüleme yöntemleri ile takip edilmiş olup, hastane işletim sisteminde MRG olmadığından çalışma dışı bırakıldı. 260 sayıda hasta kriterleri karşıladığı için çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2 MR protokolü**

Dinamik Karaciğer MRG çekim protokolü, MRG cihazında aksiyel ve koronal planda yağ baskısız T2 ağırlıklı görüntüleme (AG), aksiyel yağ baskılamalı T2 AG, aksiyel in-out faz görüntüleme, yağ baskılı T1 AG, difüzyon AG içeriyordu.

### **3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi**

Radyolojik olarak değerlendirme, HSK ile uyumlu lezyon boyutu, sınırları MRG raporları incelenerek yapıldı. Lezyon sayısı bir ise tek, birden fazla ise multiple olarak değerlendirildi. Görüntülerde karaciğer parankimine infiltrasyon varsa infiltratif lezyon olarak kabul edildi. Bir cm'den büyük lenf nodları patolojik olarak kabul edildi. MRG raporları ve görüntüleri incelenerek tümör trombusu olup olmadığı, lezyonda difüzyon kısıtlılığı, arteriyel kontrastlanma gösterip göstermediği, vasküler invazyon olup olmadığı, lezyonun kapsül varlığı gibi özellikleri kaydedildi. Erken arteriyel faz görüntülerde lezyonun kontrastlanması, portal ve geç fazlarda "wash-out" göstermesi radyolojik olarak HSK tanısı konması için yeterli kabul edildi (78,93). Radyolojik olarak tipik bulguları olmayan lezyonların ise histopatolojik tanıları mevcuttu.

### **3.4 Serum AFP, Serum Seroloji, Serum Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Radyolojik görüntüleme bulgularına göre HSK tanısı konulan, radyolojik HSK şüpheli ancak histopatolojik olarak HSK tanısı olan hastaların, Hastane İşletim Sisteminden serum AlfaFetoprotein (AFP) değerleri, seroloji parametrelerinden Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) değerleri, albümin değerleri, alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin ve Protrombin Zamanı (PZ) değerleri retrospektif olarak tarandı. Serum AFP değeri için 20 IU/ml sınır olarak kabul edildi. 20 IU/ml'nin üstü pozitif, altı ise negatif AFP değeri olarak kabul edildi (94,96). Serum albümin değeri 3,5-5 g/dl normal aralık olarak kabul edildi. Bu değerlerin altındakiler hipoalbüminemi olarak kabul edildi. Serum ALP değeri için 0-130 U/L, AST için 0-40 U/L, ALT için 0-33 U/L, GGT için 0-61 U/L, total bilirubin için 0-1,1 mg/dl, PT için 0-13,6 saniye normal sınır olarak kabul edildi. Seroloji parametreleri için "pozitif" veya "negatif" şeklinde değerlendirme yapıldı.

### **3.5 Histopatolojik Değerlendirme**

Hastane İşletim Sistemi üzerinden HSK tanısı girilen hasta dosyaları incelendiğinde, lezyondan biyopsi yapılmamış hastalar “biyopsi yok” şeklinde kabul edildi. Sistemde biyopsi yapılmış, histopatolojik tanısı olan hastalar ise “biyopsi var” şeklinde kabul edildi. Biyopsi raporunda belirtilmiş ise lezyonun diferansiyasyonu “iyi, orta ve az diferansiye” şeklinde gruplandırıldı.

### **3.6 Cerrahi Kriterlere Göre Değerlendirme**

Hastane İşletim Sistemi üzerinden HSK tanısı girilen hasta dosyaları incelendiğinde, tedavi yaklaşımına göre cerrahi yapılan hastalar, cerrahi ve RFA yapılan hastalar, TACE/TARE yapılan hastalar ve sadece sistemik medikal tedavi ile takip edilen hastalar ayrı gruplarda değerlendirildi. Rezeksiyon yapılan hastalar AFP pozitifliği, lezyon boyutu ve lezyon sayısına göre kategorize edildi.

### **3.7 Rezeksiyon Sonrası Nüks Varlığı- AFP Pozitifliğinin Nükse Etkisi**

Tedaviden sonrakibeş yıl içinde takiplerde yeni lezyon oluşan hastalar nüks var şeklinde kabul edildi. AFP pozitif grupta nüks sayı ve oranında yükseklik olup olmadığı kaydedildi.

### **3.8 Sağ Kalıma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi**

Hastane İşletim Sistemi üzerinden HSK tanısı girilen hastaların beş yıl içinde hayatını kaybedenler ayrı bir grupta değerlendirildi. Hayatını kaybedenlerin AFP değerleri, lezyon boyut ve sayıları gibi bulguları değerlendirildi.

### **3.8 İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım varsayımı sağlanamadığından nümerik değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak

verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Man-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Bonferroni düzeltmesi kullanılarak Ki-kare testi ile incelendi. Hipotez testlerinde  $p < 0,05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## **4.Bulgular**

### **4.1 Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular**

Kocaeli Üniversite Hastanesinde Ocak 2007 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Radyoloji anabilim dalında MRG çekilen, Girişimsel Radyoloji ekibi tarafından işlem yapılan, Gastroenteroloji ve Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalında HSK tanısıyla takip ve tedavi edilen, Genel Cerrahi Anabilim Dalında ameliyat edilen toplam 272 hasta mevcuttu. Bu hastaların beşinden AFP çalışılmadığı için çalışma dışı bırakıldı. İki hastanın biyopsi sonucu kolanjiyosellüler karsinom, bir hastanın ise hepatoblastom geldiği için çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 260 sayıda hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 68,38 (24-98), 85 (%32,7) hasta kadın, 175 (%67,3) hasta ise erkekti. Yetmiş (%26,9) hastaya cerrahi, 12 (%4,6) hastaya RFA, 39 (%15) hastaya TACE/TARE, 14 (%5,4) hastaya cerrahi ile beraber RFA, 125 (%48,1) hastaya ise sistemik medikal tedavi uygulanmıştı. 215 (%82,7) hastaya biyopsi yapılmamıştı, biyopsi yapılan toplam 45 hastadan 32'si (%12,3) iyi diferansiye, altısı (%2,3) orta, yedisi (%2,7) az diferansiye olarak rapor edilmişti. Altmış (%23,1) hasta HBsAg pozitif, 200 (%76,9) hasta ise negatifti. Toplam 29 (%11,2) hastada beş yıl içinde nüks olduğu, 10 (%3,8) hastanın ise beş yıl içinde hayatını kaybettiği görüldü.

### **4.2 Laboratuvar Bulguları**

Hastaların görüntüleme yapıldığında alınan kan serum AFP, albümin, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve PZ normal ve normal olmayan

hastalar gruplandırıldı.Hastaların AFP değeri için normal 20 IU/ml kestirim değeri olarak kabul edildi.

### 4.3 MRGBulguları

MR görüntüleri ve raporları incelendiğinde tek lezyon olan 147 (%56,5) hasta, multiple lezyon olan 106 (%40,8) hasta ve infiltratif görünümde olan yedi (%2,7) hasta vardı.Toplamda 167 (%64,2) hastada lezyon difüzyon kısıtlılığı göstermekte;diğer 93 (%35,8) hasta ise göstermemekteydi.Venöz tümör trombüsü 13 (%5) hastada vardı;247 (%95) hastada ise yoktu.Periportal alanda patolojik lenf nodu 121 (%46,5)hastada vardı;139 (%53,5) hastada ise yoktu.Tüm hastalar için lezyon ortalama çapı 3,85 (min0,5-max18) cm idi.Lezyonda kapsül 33 (%12,7) hastada vardı; 227 (%87,3) hastada ise yoktu.Lezyon arteriyel kontrastlanması73 (%28,1) hastada vardı; 187 (%71,9) hastada ise yoktu.

Tablo 4.1. MRG bulgularının AFP ile karşılaştırması

		<b>AFP normal</b>	<b>AFP pozitif</b>	<b>P</b>
<b>Lezyon boyutu (cm)</b>	<b>&lt;5</b>	0,5	0,7	<b>&lt;0,001**</b>
	<b>&gt;5</b>	18	18	
<b>Lezyon sayısı</b>	<b>Tek (147-%56,5)</b>	94 (%63,9)	53 (%36,1)	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>Multiple (106-%40,8)</b>	36 (%34)	70 (%66)	
<b>Periportal PLN</b>	<b>Var (121-%46,5)</b>	13 (%10,7)	108 (89,3)	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>Yok (139-%53,5)</b>	117 (%84,2)	22 (%15,8)	

\*Değerlendirmeler Chi-Square Test ile yapılmıştır.

\*\*Değerlendirme Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır.

MRG bulguları değerlendirildiğinde, AFP pozitifliğinin lezyon boyutu, lezyon sayısı, periportal patolojik lenf nodu varlığı ile korelasyonu vardı (P<0,001). Venöz tümör trombüsü ile korelasyon saptanmadı (P=0,25).

#### 4.4 İstatiksel Değerlendirme

AFP için  $\geq 20$  IU/ml kestirim noktası olarak kabul edildiğinde AFP pozitiflerin lezyon boyut ortalaması 5 cm (0,7-18), negatiflerin lezyon boyut ortalaması 2,1 cm (0,5-18) olup, AFP değeri pozitif olanların lezyon boyut ortalaması daha fazladır ( $P < 0,001$ ). AFP değerine göre pozitif ve negatif gruplar arasında hastaların yaş ortalamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum albümin, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve PZ değerlerinin AFP'ye göre dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. AFP pozitif ve negatif grupların laboratuvar verilerinin kıyaslanması

		Sayı ve yüzde	P değeri*
<b>Hipoalbüminemi</b>	AFP pozitif	85 (%54,8)	0,077
	AFP negatif	70 (%45,2)	
<b>ALT yüksek</b>	AFP pozitif	83 (%54,6)	0,102
	AFP negatif	69 (%45,4)	
<b>AST yüksek</b>	AFP pozitif	80 (%58)	0,009
	AFP negatif	58 (%42)	
<b>ALP yüksek</b>	AFP pozitif	74 (%56,1)	0,063
	AFP negatif	58 (%43,9)	
<b>GGT yüksek</b>	AFP pozitif	92 (%59,4)	0,001
	AFP negatif	63 (%40,6)	
<b>Total bilirubin yüksek</b>	AFP pozitif	45 (%52,9)	0,597
	AFP negatif	40 (%47,1)	
<b>PZ yüksek</b>	AFP pozitif	73 (%52,9)	0,384
	AFP negatif	65 (%47,1)	

\*gruplar arası kıyaslama Chi – Square Test'i ile yapılmıştır

AFP değeri laboratuvar bulgularından AST ve GGT ile korelasyon göstermekteydi ( $P = 0,009$ ,  $P < 0,001$ ). Biyopsi sonucu olan HSK lezyonları diferansiyasyon derecesine göre, orta ve az diferansiye lezyonların boyut ortalaması 7 cm (2-18), iyi diferansiye lezyonların boyut

ortalaması 5,25 cm (1-18) olup, iyi diferansiye lezyonlar daha küçüktür (P=0,03). Lezyon sayısı tek olanlarda AFP değeri negatiflik, multiple ve infiltratif lezyonlarda ise AFP değeri pozitiflik eğilimindedir (P<0,001). AFP değerine göre lezyon sayısının karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.3. AFP değerinin lezyon sayısına göre dağılımı

		AFP		
		Negatif	Pozitif	Toplam
Lezyon sayısı	Tek	94 (%63,9)	53 (%36,1)	147
	Multiple	36 (%34)	70 (%66)	106
	İnfiltratif	0	7 (%100)	7
	Toplam	130 (%50)	130 (%50)	260

Değerlendirme için Chi-Square Test ile yapılmıştır

AFP pozitiflerde venöz tümör trombüsü varlığı istatistiksel anlamlı farklılık göstermemekteydi (P=0,255). AFP pozitiflerde patolojik lenf nodu varlığı istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır(P< 0,001). Patolojik lenf nodu ve venöz tümör trombüsü varlığının AFPye göre dağılımı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.4. AFP'ye göre venöz tümör trombüsü ve Patolojik LN dağılımı

		AFP			P
		Pozitif	Negatif	Toplam	
Venöz tümör trombüsü	Var	9 (%69,2)	4 (%30,8)	13 (%5)	0,255
	Yok	121 (%49)	126 (%51)	247 (%95)	
Patolojik lenf nodu	Var	108(%89,3)	13 (%10,7)	121 (%46,5)	<0,001
	Yok	22 (%15,8)	117(%84,2)	139 (%53,5)	

Değerlendirme için Chi-Square Test ile yapılmıştır

Lezyonda kapsül varlığı ile vasküler invazyonunun gruplarının karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir.Sonuçlara göre lezyonda kapsül varlığı ile vasküler tümör invazyonu arasında korelasyon görüldü (P=0,017).

Tablo 4.5. Vasküler invazyon ile lezyonda kapsül varlığı karşılaştırılması

		Lezyonda kapsül varlığı		
		Var	Yok	Toplam
Vasküler tümör invazyonu	Var	4 (%12,1)	5 (%2,2)	9 (%3,5)
	Yok	29 (%87,9)	222 (%97,8)	251 (%96,5)
	Toplam	33 (%12,7)	227 (%87,3)	260 (%100)

Değerlendirme için Chi-Square Test ile yapılmıştır

#### 4.5. Cerrahi ve Prognostik bulgular

Hastanemize başvuran radyolojik olarak HSK tanısı alan 260 hastadan 14 (%5,4) hasta cerrahi+ RFA, 70 (%26,9) hasta sadece cerrahiyapıldı. 39 (%15) hastaya TACE/TARE, 12 (%4,6) hastaya RFA yapıldı. 125 (%48,1) hasta ise sadece sistemik medikal tedavi ile takip edildi. Bu istatistiksel veri karşılaştırması sonuçlarına göre, AFP negatif grupta cerrahi tedavi şekli daha sık uygulanmışken, AFP pozitif grupta TACE/TARE ve medikal tedavi daha sık uygulanmıştır.

Tablo 4.6. Tedavi yöntemine göre AFP karşılaştırılması

	AFP negatif	AFP pozitif	Toplam
Cerrahi	50 (%71,4)	20 (%28,6)	70 (%26,9)
Medikal	53 (%42,4)	72 (%57,6)	125 (%48,1)
TACE/TARE	13 (%33,3)	26 (%66,7)	39 (%15)
RFA	6 (%50)	6 (%50)	12 (%4,6)
Cerrahi+RFA	8 (%57,1)	6 (%42,9)	14 (%5,4)

Değerlendirme için Chi-Square Test ile yapılmıştır

İlk tanı anından sonraki beş yıllık takipte 29 (%11,2) hastada HSK nüksü tespit edildi, 10 (%3,8) hastanın ise HSK'a bağlı hayatını kaybettiği görüldü. AFP'ye göre nüks ve sağ kalım oranları değerlendirildiğinde, AFP pozitif grupta daha fazla nüks ve ölüm olduğu görüldü ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,024$ ).

Tablo 4.7. Nüks ve Prognoza göre AFP karşılaştırması

		AFP pozitif	AFP negatif	Toplam
<b>Nüks</b>	Var	29 (%100)	0	29 (%11,2)
	Yok	101 (%43,7)	130 (%56,3)	231 (88,8)
<b>Ölüm</b>	Var	9 (%90)	1 (%10)	10 (%3,8)
	yok	121 (%48,4)	129 (%51,6)	250 (%96,2)

Değerlendirme için Chi-Square Test ile yapılmıştır

HSK nedeniyle kliniğimizde 84 hastaya rezeksiyon yapıldığı görüldü. Bunlardan 14'üne peroperatif RFA da uygulandığı görüldü. Cerrahi yapılan hastaların ortalama lezyon boyutu 3 cm (0,6-16), Cerrahi+RFA yapılan hastaların ortalama lezyon boyutu 2 cm (0,9-7), RFA uygulanan hastaların ortalama lezyon boyutu 1,75 cm (1-4,5), TACE/TARE uygulanan hastaların ortalama lezyon boyutu 6 cm (1-16), sistemik medikal tedavi uygulanan hastaların ortalama lezyon boyutu 4 cm (0,5-18) olduğu görüldü. Cerrahi yapılan hastaların hiçbirinde vasküler invazyon yoktu.

Tablo 4.8. Tedaviye yöntemine göre lezyon sayı ve boyutunun karşılaştırması

	Tm boyutu(cm) (median)**	Tek lezyon*	Multiple*	İnfiltratif*
<b>Cerrahi</b>	2	60 (%40,8)	10 (%9,4)	0
<b>Cerrahi+RFA</b>	2	4 (%2,7)	10 (%9,4)	0
<b>RFA</b>	1,75	9 (6,1)	3 (%2,8)	0
<b>TACE/TARE</b>	6	24 (%16,3)	13 (%13,3)	2 (%28,6)
<b>Medikal</b>	4	50 (%34)	70 (%66)	5 (%71,4)

\*Değerlendirme için Chi-Square Test ile yapılmıştır.

\*\*Değerlendirme Kolmogorov-Smirnov Test ile yapılmıştır

Çalışmaya dahil edilen 260 hastanın 29 (%11,2)'unda ilk tanıdan sonraki beş yılda nüks olduğu görüldü. Nüks olan hastaların hepsinde AFP pozitif. 260 hastadan 10 (%3,8)'unun ise beş yıl içinde hayatını kaybettiği görüldü. Nüks olan 29 hastanın 20 (%19,2)'sinde lezyon boyutu beş cm'den büyük, 19 (%17,9) hastada multiple, 4

(%13,8) hastada vasküler invazyon vardı. Hayatını kaybeden 10 hastanın dokuzunda (%90) lezyon boyutu beş cm'in üzerinde, beş (%50) hastada multiple, dört (%40) hastada vasküler invazyon vardı. Lezyon boyutu arttıkça, lezyon sayısının daha fazla olmasının ve vasküler invazyon varlığının sağ kalımı etkilediği görüldü ( $P=0,001$ ,  $P=0,009$ ,  $P<0,001$ ). Lezyon boyutu ve lezyon sayısı arttıkça nüks sıklığının da arttığı görüldü ( $P<0,001$ ,  $P<0,001$ ).

Nüksolan hastaların ortalama AFP değeri 16000 IU/ml olduğu görüldü.  $AFP>129000$  IU/ml olan hastaların hepsinde nüks olduğu görüldü ve bu sınır "cutoff" değeri olarak kabul edildi.



## 4.6 Olgu Örnekleri

**Olgu 1** -85 yaş, erkek hasta

AFP 3.6 IU/ml – negatif, HBs Ag – negatif

MRG: 1,5 cm, tek lezyon, difüzyon kısıtlılığı gösteriyor, arteriyel kontrastlanması var. Lezyonda kapsül yok. Vasküler invazyonu yok. Venöz tümör trombüsü yok, Periportal patolojik lenf nodu var.

Biyopsi -yok

Tedavi –cerrahi rezeksiyon

5 yıl içinde rekürrens veya ölüm yok

**Olgu 2** -76 yaş, erkek

AFP 1483 IU/ml – pozitif, HBs Ag – pozitif

MRG: en büyüğü 6,5 cm, multiple lezyon, difüzyon kısıtlılığı gösteriyor, arteriyel kontrastlanması var. Lezyonda kapsül yok. Vasküler invazyon yok. Venöz tümör trombüsü yok, Periportal patolojik lenf nodu yok.

Biyopsi – yok

Tedavi – sistemik medikal tedavi

5 yıl içinde rekürrens veya ölüm yok

**Olgu 3** -59 yaş, erkek

AFP 41874 IU/ml – pozitif, HBs Ag – pozitif

MRG: en büyüğü 18 cm, multiple lezyon, difüzyon kısıtlılığı gösteriyor, arteriyel kontrastlanması var. Lezyonda kapsül yok. Vasküler invazyon yok. Venöz tümör trombüsü var, Periportal patolojik lenf nodu yok.

Biyopsi – var

Tedavi – sistemik medikal tedavi

5 yıl içinde rekürrens ve ölüm var

## 5.Tartışma

HSK, toplumda görülen kanserler arasında altıncı sırada, kansere bağılı ölümlerde dördüncü sırada yer alır. Dünya genelinde yılda 250 bin ile bir milyon arasında insanın hayatını kaybetmesine neden olur. DSÖ 2018 verilerine göre 841 bin yeni HSK vakası kaydedilmiştir. En yüksek insidans ve ölüm oranları Doğu Asya ve Afrika'da görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre beş kat daha yüksek oranda görülmektedir.

Gözetim Epidemiyoloji Sonuçları (SEER), HSK'yı 2000'li yılların başından beri ABD'de kanserle ilişkili ölümlerin en hızlı artan nedeni olarak bildirmiştir ve bu şekilde devam ederse 2030 yılına kadar kanserle ilişkili ölümün önde gelen üçüncü nedeni olacağı öngörülmektedir (131). Bu nedenle, etiolojide yer alan HBV, HCV, siroz, kronik karaciğer hastalığı gibi durumlarda HSK gelişimi açısından yakın takip gereklidir.

Bu çalışmada, hepatosellüler karsinom (HSK) hastalarında alfafetoprotein (AFP) değerlerinin, görüntüleme sonuçları, operabilite, rekürrens ve prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 260 HSK hastasının AFP değerleri, radyolojik bulguları, laboratuvar değerleri, tedavi yöntemleri, nüks ve sağ kalım oranları analiz edilmiştir.

Çalışmamızda, HSK tanılı hastaların %50'sinde AFP negatifti. Bu bulgu, AFP'nin her HSK hastasında pozitif olmadığını ve bu nedenle yüksek risk grubundaki hastaların takibinde tek başına AFP'nin yetersiz olabileceğini göstermektedir. Ancak, AFP pozitifliği olan hastalarda, daha büyük ve daha belirgin lezyonların görüntüleme ile tespit edilmesi daha olasıdır. Bu durum, yüksek AFP seviyelerinin daha agresif ve ilerlemiş tümörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

AASLD kılavuzu, kronik karaciğer hastalığı olanlarda HSK için tarama önermektedir. Takiplerde boyutu 1 cm'in altında bir lezyon tespit edildiyse takip aralığı üç ila altı aya düşürülmeli, 1 cm'in üstünde bir

lezyon varsa veya takiplerde AFP değeri 20 IU/ml üzerinde gelirse tanı amaçlı multifazik kesitsel görüntüleme (BT veya MRG) yapılmalıdır(78).

Çalışmamıza dahil edilen HSK hastalarının 45 (%17,3)'ine biyopsi yapıldığı tespit edildi. Bunlardan 32'si iyi diferansiye, kalanları ise orta-az diferansiye olduğu görüldü. Biyopsisi olmayan hastalarda ise tanı için radyolojik olarak HSK bulgularının olması yeterli kabul edildi. Literatürde de önerilen yolun genellikle uyguladığımız şekilde olduğunu gördük. Radyolojik olarak kesin bulgular görülüyorsa tanının HSK olarak konulması; ancak, radyolojik olarak HSK açısından şüpheli durumlarla karşılaşıldığında biyopsi yapılması önerilmektedir (138). AFP pozitifliği ve tümör farklılaşma derecesi arasındaki ilişki incelendiğinde, orta-az diferansiye tümörlerde AFP pozitifliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür (P=0,03). Bu durum, daha agresif tümörlerin daha yüksek AFP seviyeleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

HSK için başlangıç yaşı, etyopatogeneze bağlı olarak çeşitli ülkelerde değişkenlik göstermektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya gibi ülkelerde ortalama başlangıç yaşı 60 yaş civarı olmasına karşın, Afrika ve Asya'nın bazı ülkelerinde HBV ve HCV enfeksiyonuna bağlı 30 ve 40 yaşlarında da HSK gelişimi görülmektedir (37, 99, 100). Çalışmamızda HSK tanılı hastaların yaş ortalaması 68,38 (minimum 24 – maksimum 98) bulunmuş olup, daha çok Avrupa ülkelerindeki veriler ile benzerlik göstermektedir. Ancak elbette ülkemizdeki verilerin çok daha geniş alanlarda taranması ile bu fikir netlik kazanabilecektir. Farklı toplumlarda HSK'nın ortaya çıkma yaşındaki farklılıklar, toplumun demografik ve epidemiyolojik durumu ve etyolojideki birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir.

HSK, AASLD kılavuzlarına göre erkeklerde kadınlardan daha fazlagörülmektedir. Yapılan birçok çalışmada da benzer sonuçlar görülmektedir (137). Bunun nedeni, östrojenin tümör inhibe edici, androjenin ise tümör gelişimi yönünde etkisinin bulunmasıdır (103). Ayrıca, toksin ve virüs maruziyeti erkeklerde daha fazladır

(139).Çalışmamızda HSK tanılı 260 hastanın 175'inin erkek, 85'inin ise kadın olduğu hesaplanmış olup, kadın erkek oranı yaklaşık 1:2 olarak sonuçlanmıştır.Bu sonuçlar hem literatür hem de konuyla ilgili yapılan çalışmalarla benzerdir.

I. Raptis ve arkadaşlarının HBV ve HCV ilişkili 265 hasta ile yaptığı bir çalışmada %50 oranında tek lezyon, %50 ise multiple ve infiltratif lezyonu olan hasta izlenmiştir(135).I. Raptis ve arkadaşlarına ait başka bir çalışmada Yunanistan'da 1996 ile 2000 yılları arasında HSK tanılı 306 hastadan, kronik HBV ve HCV hastaların sırasıyla %52,3'ünde ve %21,6'sında tespit edilmişti (135). Çalışmamızda, HBV ile ilişkili hastaların %56,5'inde tek lezyon, %40,8'inde multiple lezyon ve %2,7'sinde ise infiltratif lezyon olduğu görülmüştür.Oranlar literatürdeki değerler ile benzerdir.

Bay Pirovino ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada İsviçre'de histopatolojik HSK tanısı olan 75 vaka analizinde hastaların %30,8'inde Hepatit Bs Antijeni (HBsAg) tespit edilmiştir (136). Çalışmamızdaki toplam 260 hastadan 60 (%23)'ünde Hepatit Bs Antijeni (HBsAg) tespit edilmiştir. Oranların aynı olmaması, HBV enfeksiyonunun demografik ve epidemiyolojik yayılımının farklılık gösterebileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızdaki oran, söz konusu yayın ile bir miktar yakınlık göstermektedir.

HSK için tedavi seçiminde en önemli faktör karaciğer rezervidir. Cerrahi rezeksiyon yapılacaksa, kalan karaciğer dokusunun fonksiyonelliği ve yeterliliği iyi değerlendirilmelidir. Kılavuzlara göre,(eğer yapılacaksa) rezeksiyon sonrası en az %30 sağlamfonksiyonel karaciğer dokusu kalmalıdır. HSK vakalarının %80-90 gibi önemli bir kısmı sirozlu hastalarda gelişmesi nedeniyle tedavi seçenekleri de sınırlıdır. BCLC evreleme sistemi ile tümör evresine göre ve uygulanan yöntemin öngörülen faydasına göre tedavi şekli belirlenir. Erken evre HSK hastalarında rezeksiyon, transplantasyon ve lokal ablasyon yöntemleri uygulanırken, orta evrelerde TACE, ileri evrelerde ise sistemik medikal tedavi yöntemleri uygulanır (131). HSK için cerrahi seçenekler

(rezeksiyon veya karaciğer nakli (LT)), ablatif elektrokimyasal tedaviler (RFA veya etanol enjeksiyonu) gibi tedavi yöntemleri vardır. Cerrahi rezeksiyon planlanan hastalarda peroperatif USG, vasküler yakınlık veya eşzamanlı başka bir lezyon varlığını değerlendirmek için kullanılabilir. Ablatif olmayan tedavi, kateter bazlı embolik tedaviler (kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon) ve kateter bazlı olmayan stereotaktik vücut radyoterapisi gibi tedavileri içerir. Sistemik tedavide ise, günümüzde bir multikinaz olan Sorafenib kullanılır (137). Daha küçük boyutlu, tek, önemli yapılara yakınlığı veya invazyonu olmayan lezyonlar rezeksiyona uygunluk için lezyon özellikleri olarak kabul edilmiştir. Huang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, daha küçük lezyonlu hastalarda rezeksiyon sonrası sağ kalım sonuçları, RFA ve TACE'ye göre daha iyi olduğu şeklinde sonuç almıştır ( $P=0,003$ ). Weis ve arkadaşları da benzer bir çalışmada cerrahi ve RFA, TACE karşılaştırması yapmış, rezeksiyonun sağ kalımı olumlu etkilediği sonucunu almıştır ( $P=0,007$ ) (132).

Çalışmamızda incelenen hastaların %26,9'una cerrahi rezeksiyon, %5,4'üne cerrahi rezeksiyonla eşzamanlı peroperatif RFA uygulanmıştır. Cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların sadece üçünde nüks gelişmişti. Sağ kalım oranları da cerrahi uygulanan grupta daha iyiydi. Cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların %40,8'i tek lezyonu olan ve lezyon boyut ortalaması 2-3,3 cm olan hastalardı. Rezeksiyona uygun görülen hastaların %71,4'ü AFP negatif hastalardı. AFP yüksekliğinin, lezyon boyut ve sayısı ile korelasyon göstermesi nedeniyle, rezeksiyon yapılan grupta AFP negatifliğinin daha yüksek oranda olması beklenebilecek bir durumdur. Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu ve nüks oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur, bu bulgu, literatürdeki cerrahi rezeksiyonun HSK tedavisinde en etkili yöntemlerden biri olduğu görüşünü desteklemektedir. Özellikle AFP negatif olan hastalarda cerrahi sonuçların daha olumlu olması, bu hastaların tümörlerinin daha erken evrede ve daha az agresif olduğunu düşündürülebilir.

Sistemik incelemeler ve yapılan meta-analizler, TACE'nin kompanse sirozlu,cerrahi ile çıkarılamayan,multinodüler HSK hastalarında etkili bir strateji olduğunu ortaya koymuştur. Llovet ve Bruix tarafından 545 hasta ile yapılan bir çalışmada TACE ile plasebo karşılaştırması yapılmış, TACE ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre sağ kalımda iyileşme görülmüştür (P=0,017) (127).Çalışmamızda hastaların %15'ine TACE/TARE, %48,1'ine ise sadece onkolojiksistemik medikal tedavi verildiği görüldü.TACE yapılan hastaların nüksü, sistemik medikal tedavi alan hastalara göre daha azdı. Sağ kalım oranları da TACE yapılanlarda daha yüksekti.ÇalışmamızdaTACE/TARE yapılan hastaların %66,7'sinde AFP pozitifliği tespit edilmiştir. AFP yüksekliğinin lezyon boyutu ve sayısıyla korelasyon göstermesi, TACE/TARE yapılan hastaların daha ileri evre tümörlere sahip olmaları ile ilişkilidir. Ayrıca, TACE yapılan hastalarda nüks oranlarının nispeten daha düşük olması, bu evredeki hastalarda tercih edilebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Büyük damar invazyonu veya metastatik hastalığı olan HSK'lı hastaların prognoz ve tedavi kararı, invazyon derecesi, altta yatan sirozun şiddeti ve hastanın performans durumuna bağlıdır. İleri HSK'lı hastaları içeren Pivot SHARP çalışmasında makrovasküler invazyonu ve ekstrahepatik metastazı olan hastaların onkolojiksistemik medikal tedavi sonrası nüks oranları değerlendirilmiş.Sorafenib, çalışmaya dahil edilen tüm popülasyonda medyan sağ kalımı önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür.Hem makrovasküler invazyonu olan hastalarda hem de metastazı olan hastalarda iyileşme eğilimi gösterdiği izlenmiştir (132).Çalışmamıza dahil edilen HSK hastalarının dokuzunda vasküler invazyon vardı. Bu hastalara onkolojik sistemik medikal tedavi uygulandı.Vasküler invazyonu olan hastalarda nüks oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (P=0,011). Sistemik medikal tedavi uygulanan bu hastalarda, tedaviye rağmen prognozun daha kötü olduğu görülmektedir.

Joshua S. Norman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, karaciğer nakli yapılan hastaların preoperatif AFP değerine göre

biyobelirteçlerin nüks olmadan sağ kalımı tahmin etme yeteneği değerlendirilmiştir. 285 hasta ile yapılan çalışmada nakil(LT) sonrası üç yıllık takipte, 18 (%6,3) hastada HSK nüksü gözlenmiştir. AFP ile DCP (des gama karboksiprotrombin) ve AFP L3 (Lens culinaris aglütinine bağlı AFP) kombinasyonunun HSK nüksünü güçlü şekilde tahmin ettiği gözlenmiştir ( $P<0,001$ ) (133). Nakil yapılan hastalarda preoperatif AFP değerlerinin nüks olmadan sağ kalımı tahmin etmede etkili olduğu gözlemlenmiştir. Tedavi edilmeyen hastalarda semptomların ortaya çıkmasından itibaren ortalama yaşam süresi yaklaşık dört ay olduğu görülmüştür. HSK nüksü en sık intrahepatik metastazlar şeklinde tezahür etmektedir, ancak karaciğer dışında da yayılım olabilir; akciğer (%30-50), diyafragma (%10-15), kemikler (%5-20), sürrenal ve periton (%5-10) (140). Çalışmamıza dahil edilen 29 HSK hastasında beş yıl içinde nüks görüldü ve bu hastaların tamamında AFP pozitif. Bu bulgu, yüksek AFP seviyelerinin HSK nüksü için yalnız nakil hastalarında değil, izlenen hastalarda da güçlü bir prediktör olduğunu göstermektedir. Nüks olan dokuz (%31) hastanın akciğerde, 15 (%51,7) hastanın karaciğer diğer lob ve segmentlerinde, dört (%13,7) hastanın kemiklerde, dört (%13,7) hastanın peritonda, bir (%3,4) hastanın ise primer lezyon ile aynı lobda nüks geliştiğini tespit ettik. Sonuçlarımız literatür ile benzerdir. Ancak unutulmamalıdır ki, çalışmamız tek merkezli olup, hastaların dış merkezlerde yapılan tetkiklerine bakılmamıştır. Verilere sadece hastanemizde yapılan tetkikler taranarak incelenmiştir.

Song-Lin An ve arkadaşları tarafından hepatektomi yapılan bir çalışmada hastaların preoperatif AFP düzeyinin prognoz ve klinikopatolojik faktörlerle korelasyonu araştırılmıştır. Sonuç olarak çalışma, AFP'nin daha uzun protrombin zamanı (PZ), karaciğer kapsül invazyonu, az diferansiye ve geç BCLC evresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. AFP negatif grupta beş yıllık nüks içermeyen sağ kalım oranı %40,6, AFP pozitif grupta ise %31,4 idi ( $P=0,004$ ). Ameliyat öncesi serum AFP değerlendirilmesi, cerrahi rezeksiyon sonrası HSK

hastalarında prognozun bağımsız bir öngörücüsüdür (134). Çalışmamıza dahil edilen 10 HSK hastası beş yıl içinde hayatını kaybetmiş olup, bunlardan dokuzunda (%90) AFP pozitif idi. Çalışmamızda yapılan karşılaştırmalarda genel sağ kalım oranları açısından AFP pozitifliği ile sağ kalım arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur ( $P=0,024$ ). AFP pozitifliği olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğu ve sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu, AFP'nin prognoz belirlemede önemli bir biyobelirteç olduğunu gösterir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bazı veri eksiklikleri ve biaslar olabilir. İkinci olarak, sadece tek bir merkezde yapılan bir çalışma olduğu için sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır.

Gelecekte yapılacak çalışmalar, daha geniş popülasyonlarda ve prospektif olarak gerçekleştirilerek bu bulguların doğrulanmasını sağlayabilir. Ayrıca, AFP'nin yanı sıra diğer biyobelirteçlerin de (örneğin DCP ve AFP-L3) prognoz ve rekürens tahmininde kullanılması araştırılmalıdır.

## 6.Sonuç ve Öneriler

HSK, en sık görülen primer karaciğer malign tümörüdür. En önemli risk faktörü kronik karaciğer hasarı ile ilişkili olan sirozdur. Mevcut tedavi seçenekleri denenmesine rağmen, yüksek nüks oranları nedeniyle prognoz genellikle kötüdür. HSK açısından yüksek riskli hastalar, AFP ve görüntüleme yöntemleri ile takip edilir. HSK için AFP en iyi tümör belirteci olmasına rağmen, HSK hastalarında %25-50 oranında yüksek olmayabilir. Bu nedenle AFP düşüklüğü HSK'ı dışlamamakla birlikte, görüntüleme yöntemleri ile eşzamanlı bakılmalıdır.

AASLD kılavuzları, AFP değerinden bağımsız, MRG ile HSK bulguları tespit edilmesi halinde biyopsi ile histopatolojik değerlendirmeye gerek kalmadan HSK tanısı konulabileceğini kabul etmektedir.

Kılavuzlarda belirtilen birçok tedavi seçeneği, hastanın özelliklerine göre belirlenerek uygulanmaktadır. Lezyon boyutu küçük, karaciğer kapasitesi iyi olan uygun vakalarda cerrahi rezeksiyon veya multiple ise transplantasyon önerilirken, boyutu büyük, rezeksiyona uygun olmayan, vasküler invazyonu olan veya metastatik hastalarda TAKE ve/veya sistemik tedavi protokolleri önerilmektedir.

Çalışmamızda HSK tanısı alan hastaların AFP “pozitif” ve “normal” iki grup arasında görüntüleme, tedavi, nüks ve prognoz bulgularının karşılaştırmasını yaptık. Lezyon boyut artışı, multiple ve infiltratif olması ile AFP pozitifliği ilişkilidir. MRG bulgularından periportal patolojik lenf nodu ve venöz tümör trombüsü varlığı AFP pozitifliği ile ilişkilidir. AFP negatif gruptaki hastalarda en yaygın tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyonken, pozitif grupta TAKE ve/veya sistemik tedavi daha yaygındır. Nüks ve prognoz AFP pozitifliği ile ilişkilidir.

Sonuç olarak, tanı ve tedavi AFP değerinden bağımsızdır. Ancak, AFP pozitifliği ve aşırı yüksekliği nüks ve prognoz için uyarıcı olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ozakyol, A., *Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology)*. *J Gastrointest Cancer*, 2017. **48**(3): p. 238-240.
2. El-Serag, H.B., *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(6): p. 1264-1273.e1.
3. Can, A., et al., *Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(6): p. 2923-7.
4. Bialecki, E.S. and A.M. DiBisceglie, *Diagnosis of hepatocellular carcinoma*. *HPB (Oxford)*, 2005. **7**(1): p. 26-34.
5. Sherman, M., K.M. Peltekian, and C. Lee, *Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population*. *Hepatology*, 1995. **22**(2): p. 432-8.
6. Ayuso, C., et al., *Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines*. *Eur J Radiol*, 2018. **101**: p. 72-81.
7. Yu, S.J., *A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016*. *Clin Mol Hepatol*, 2016. **22**(1): p. 7-17.
8. Lersritwimanmaen, P. and S. Nimanong, *Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Benefit of Serum Alfa-fetoprotein in Real-world Practice*. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2018. **8**(1): p. 83-87.
9. Mizejewski, G.J., *Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states*. *Obstet Gynecol Surv*, 2003. **58**(12): p. 804-26.
10. Özdemir, F. and A. Baskiran, *The Importance of AFP in Liver Transplantation for HCC*. *J Gastrointest Cancer*, 2020. **51**(4): p. 1127-1132.
11. An, C., et al., *Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm*. *Clinical and molecular hepatology*, 2016. **22**(2): p. 296-307. 58

12. Darnell, A., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US*. *Radiology*, 2015. **275**(3): p. 698-707.
13. Ando, H., *Embryology of the biliary tract*. *Dig Surg*, 2010. **27**(2): p. 87-9.
14. Persaud, K.L.M.T.V.N., *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. 2 ed, ed. P.D.H. Dalçık. Vol. 2. 2008: Nobel Tıp Kitabevi. 507.
15. Balistreri, F.J.S.R.J.S.W.F., *Liver disease in children*. March 2014, Cambridge University Press.
16. Si-Tayeb, K., F.P. Lemaigre, and S.A. Duncan, *Organogenesis and development of the liver*. *Dev Cell*, 2010. **18**(2): p. 175-89.
17. Watt, M.J., et al., *The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance*. *Endocr Rev*, 2019. **40**(5): p. 1367-1393.
18. Groen, K.A., *Primary and metastatic liver cancer*. *Semin Oncol Nurs*, 1999. **15**(1): p. 48-57.
19. Kubes, P. and C. Jenne, *Immune Responses in the Liver*. *Annu Rev Immunol*, 2018. **36**: p. 247-277.
20. Jenne, C.N. and P. Kubes, *Immune surveillance by the liver*. *Nat Immunol*, 2013. **14**(10): p. 996-1006.
21. Racanelli, V. and B. Rehermann, *The liver as an immunological organ*. *Hepatology*, 2006. **43**(2 Suppl 1): p. S54-62.
22. Abdel-Misih, S.R. and M. Bloomston, *Liver anatomy*. *Surg Clin North Am*, 2010. **90**(4): p. 643-53.
23. Juza, R.M. and E.M. Pauli, *Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians*. *Clin Anat*, 2014. **27**(5): p. 764-9.
24. Oliveira, D.A., R.Q. Feitosa, and M.M. Correia, *Segmentation of liver, its vessels and lesions from CT images for surgical planning*. *Biomed Eng Online*, 2011. **10**: p. 30.
25. Castaing, D., *Surgical anatomy of the biliary tract*. *HPB (Oxford)*, 2008. **10**(2): p. 72-6.59

26. Grazioli, L., et al., Primary benign liver lesions. *Eur J Radiol*, 2017. **95**: p. 378-398.
27. Ho, A.K., S. Girgis, and G. Low, Uncommon liver lesions with multimodality imaging and pathology correlation. *Clin Radiol*, 2018. **73**(2): p. 191-204.
28. Heiken, J.P., Distinguishing benign from malignant liver tumours. *Cancer Imaging*, 2007. **7 Spec No A**(Special issue A): p. S1-14.
29. Gore, R.M., et al., That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important? *Cancer Imaging*, 2012. **12**(2): p. 373-84.
30. Mattiuzzi, C. and G. Lippi, Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*, 2019. **9**(4): p. 217-222.
31. Chen, Z., et al., Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res*, 2020. **10**(9): p. 2993-3036.
32. Altekruse, S.F., K.A. McGlynn, and M.E. Reichman, Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(9): p. 1485-91.
33. Roberts, L.R., et al., Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 401-421.
34. el-Serag, H.B., Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*, 2001. **5**(1): p. 87-107, vi.
35. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. **136**(5): p. E359-86.
36. Kulik, L. and H.B. El-Serag, Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 2019. **156**(2): p. 477-491.e1.
37. Yang, J.D., et al., A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019. **16**(10): p. 589-604.
38. Yuen, M.F., et al., Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**: p. 18035. 60

39. Liang, T.J., *Hepatitis B: the virus and disease*. *Hepatology*, 2009. **49**(5 Suppl): p. S13-21.
40. Pascual, S., I. Herrera, and J. Irurzun, *New advances in hepatocellular carcinoma*. *World J Hepatol*, 2016. **8**(9): p. 421-38.
41. Li, T.Y., et al., *Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review*. *World J Gastroenterol*, 2019. **25**(27): p. 3527-3537.
42. Neufeldt, C.J., et al., *Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family*. *Nat Rev Microbiol*, 2018. **16**(3): p. 125-142.
43. Guss, D., et al., *Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Primary Care Settings*. *J Gen Intern Med*, 2018. **33**(4): p. 551-557.
44. Seitz, H.K., et al., *Alcoholic liver disease*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**(1): p. 16.
45. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
46. Zhang, Y., et al., *Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: a literature review*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019. **31**(7): p. 743-748.
47. Marchese, S., et al., *Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development*. *Toxins (Basel)*, 2018. **10**(6).
48. Wang, X.J. and H. Malhi, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Ann Intern Med*, 2018. **169**(9): p. ITC65-ITC80.
49. Tsan, Y.T., et al., *Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(6): p. 623-30.
50. Albilllos, A. and G. Garcia-Tsao, *Classification of cirrhosis: the clinical use of HVG measurements*. *Dis Markers*, 2011. **31**(3): p. 121-8.
51. Smith, A., K. Baumgartner, and C. Bositis, *Cirrhosis: Diagnosis and Management*. *Am Fam Physician*, 2019. **100**(12): p. 759-770.
52. Wijdicks, E.F., *Hepatic Encephalopathy*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(17): p. 1660-1670.
53. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis*. *Lancet*, 2014. **383**(9930): p. 1749-61. 61

54. Fukui, H., et al., Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*, 2016. **51**(7): p. 629-50.
55. Liaw, Y.F., et al., Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, 2004. **351**(15): p. 1521-31.
56. Yao, F.Y., et al., Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology*, 2001. **34**(2): p. 411-6.
57. Pessione, F., et al., Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int*, 2003. **23**(1): p. 45-53.
58. Bell, H., et al., Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol*, 2004. **39**(9): p. 858-63.
59. Svoboda, P., et al., A prospective randomized controlled trial of sclerotherapy vs ligation in the prophylactic treatment of high-risk esophageal varices. *Surg Endosc*, 1999. **13**(6): p. 580-4.
60. Li, L., C. Yu, and Y. Li, Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol*, 2011. **25**(3): p. 147-55.
61. Gentilini, P., et al., Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol*, 1999. **30**(4): p. 639-45.
62. Moore, K.P. and G.P. Aithal, Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 2006. **55 Suppl 6**(Suppl 6): p. vi1-12.
63. Sorrentino, P., et al., Preservation of nutritional status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. **27**(4): p. 813-22.
64. Rosemurgy, A.S., et al., TIPS versus portocaval shunt in the treatment of medically intractable ascites: a prospective randomized trial. *Ann Surg*, 2004. **239**(6): p. 883-9; discussion 889-91. 62

65. Dumortier, J., et al., *Peritoneovenous shunt as a bridge to liver transplantation*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(8): p. 1886-92.
66. Salerno, F., et al., *Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis*. *Gut*, 2007. **56**(9): p. 1310-1318.
67. Córdoba, J., et al., *Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study*. *J Hepatol*, 2004. **41**(1): p. 38-43.
68. Francoz, C., D. Valla, and F. Durand, *Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation*. *J Hepatol*, 2012. **57**(1): p. 203-12.
69. Delgado, M.G., et al., *Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012. **10**(7): p. 776-83.
70. Merion, R.M., et al., *The survival benefit of liver transplantation*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(2): p. 307-13. ,
71. Sharma, P., et al., *Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2009. **15**(12): p. 1808-13.
72. Coleman, W.B., *Mechanisms of human hepatocarcinogenesis*. *Curr Mol Med*, 2003. **3**(6): p. 573-88.
73. Shiraha, H., K. Yamamoto, and M. Namba, *Human hepatocyte carcinogenesis (review)*. *Int J Oncol*, 2013. **42**(4): p. 1133-8.
74. Farazi, P.A. and R.A. DePinho, *Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment*. *Nat Rev Cancer*, 2006. **6**(9): p. 674-87.
75. F, O., *Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme*. *Türk Radyoloji Derneği Seminerleri*, 2015. **3**: p. 437-460.
76. *Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia*. *Hepatology*, 2009. **49**(2): p. 658-64.
77. Coskun, M., *Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Evaluation Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. *Exp Clin Transplant*, 2017. **15**(Suppl 2): p. 36-44. 63

78. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2018. **68**(2): p. 723-750.
79. Jiang, H.Y., et al., *Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis*. *World J Gastroenterol*, 2018. **24**(22): p. 2348-2362.
80. Lencioni R, C.D., Bartolozzi C, *Liver Malignancies*, Bartolozzi, Editor. 1999, Springer.
81. Choi, J.Y., J.M. Lee, and C.B. Sirlin, *CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features*. *Radiology*, 2014. **273**(1): p. 30-50.
82. Choi, J.Y., J.M. Lee, and C.B. Sirlin, *CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects*. *Radiology*, 2014. **272**(3): p. 635-54.
83. Viesti Violi, N., et al., *Radiological Diagnosis and Characterization of HCC, in Hepatocellular Carcinoma: Translational Precision Medicine Approaches*, Y. Hoshida, Editor. 2019, Humana Press  
Copyright 2019, Springer Nature Switzerland AG.: Cham (CH). p. 71-92.
84. Chernyak, V., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients*. *Radiology*, 2018. **289**(3): p. 816-830.
85. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 358-380.
86. Kok, B. and J.G. Abraldes, *Child-Pugh Classification: Time to Abandon?* *Semin Liver Dis*, 2019. **39**(1): p. 96-103.
87. Cabrera, R. and D.R. Nelson, *Review article: the management of hepatocellular carcinoma*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(4): p. 461-76. 64

88. Bruix, J., M. Reig, and M. Sherman, *Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(4): p. 835-53.
89. Raoul, J.L., et al., *Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence*. *Cancer Treat Rev*, 2019. **72**: p. 28-36.
90. Han, K. and J.H. Kim, *Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(36): p. 10327-35.
91. Abdelgalil, A.A., H.M. Alkahtani, and F.I. Al-Jenoobi, *Sorafenib. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2019. **44**: p. 239-266.
92. Clark, T., et al., *Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment*. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2015. **44**(6): p. 479-86.
93. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*, 2018. **69**(1): p. 182-236.
94. Luo, P., et al., *Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage*. *Pathol Oncol Res*, 2020. **26**(2): p. 599-603.
95. Wang, T. and K.H. Zhang, *New Blood Biomarkers for the Diagnosis of AFP-Negative Hepatocellular Carcinoma*. *Front Oncol*, 2020. **10**: p. 1316.
96. Carr, B.I., et al., *HCC with low- and normal-serum alpha-fetoprotein levels*. *Clin Pract (Lond)*, 2018. **15**(1): p. 453-464.
97. Elsayes, K.M., et al., *LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance*. *J Hepatocell Carcinoma*, 2019. **6**: p. 49-69.
98. DiTommaso, L., et al., *Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2019. **25**(40): p. 6041-6052.
99. Ghouri, Y.A., I. Mian, and J.H. Rowe, *Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis*. *J Carcinog*, 2017. **16**: p. 1. 65

100. Marrero, J.A., *Hepatocellularcarcinoma. Curr Opin Gastroenterol*, 2006. **22**(3): p. 248-53.
101. Kim, K.E., et al., *Hepatocellularcarcinoma: clinical and radiological findings in patients with chronic B viral hepatitis and chronic C viral hepatitis. Abdom Imaging*, 2012. **37**(4): p. 591-4.
102. Kubicka, S., et al., *Hepatocellularcarcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. Liver*, 2000. **20**(4): p. 312-8.
103. Zheng, B., et al., *Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms. Sci China Life Sci*, 2017. **60**(6): p. 575-584.
104. Midorikawa, Y., et al., *Early hepatocellular carcinoma as a signaling lesion for subsequent malignancy. Jpn J Clin Oncol*, 2016. **46**(12): p. 1102-1107.
105. Raptis, I., et al., *Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. J Viral Hepat*, 2003. **10**(6): p. 450-4.
106. Chan, S.L., et al., *Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Review and update at 2016. World J Gastroenterol*, 2016. **22**(32): p. 7289-300.
107. Rabe, C., et al., *Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol*, 2001. **7**(2): p. 208-15.
108. Lin, T., et al., *Identification of prognostic biomarkers associated with the occurrence of portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma. Aging (Albany NY)*, 2021. **13**(8): p. 11786-11807.
109. Lu, J., et al., *Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis: comparing east and west. Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019. **4**(9): p. 721-730.
110. Connolly, G.C., et al., *Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. Thromb Res*, 2008. **122**(3): p. 299-306.
111. Selçuk, H., *Prognostic Factors and Staging Systems in Hepatocellular Carcinoma. Exp Clin Transplant*, 2017. **15**(Suppl 2): p. 45-49. 66

112. Liu, Y., et al., The diagnostic value of tumor biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombosis. *Cell Biochem Biophys*, 2014. **69**(3): p. 455-9.
113. Zeng, Y.R., et al., Dual energy computed tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2019. **25**(16): p. 1986-1996.
114. Hikita, H., et al., Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol*, 2013. **48**(3): p. 366-73.
115. Amini, N., et al., Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J Gastrointest Surg*, 2014. **18**(12): p. 2136-48.
116. Carr, B.I., P. Pancoska, and R.A. Branch, Low alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010. **25**(9): p. 1543-9.
117. Carr, B.I., et al., Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival. *Int J Biol Markers*, 2014. **29**(3): p. e215-23.
118. Ince, V., et al., Gamma glutamyl transpeptidase as a prognostic biomarker in hepatocellular cancer patients especially with >5 cm tumors, treated by liver transplantation. *Int J Biol Markers*, 2020. **35**(2): p. 91-95.
119. Lee, C.W., et al., Normal Alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Are They Really Normal? *J Clin Med*, 2019. **8**(10).
120. Agopian, V.G., et al., Evaluation of Patients With Hepatocellular Carcinomas That Do Not Produce  $\alpha$ -Fetoprotein. *JAMA Surg*, 2017. **152**(1): p. 55-64.
121. Liu, C., et al., Value of  $\alpha$ -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(11): p. 1811-9.
122. Carr, B.I., et al., Changes in hepatocellular carcinoma aggressiveness characteristics with an increase in tumor diameter. *Int J Biol Markers*, 2021. **36**(1): p. 54-61. 67

123. Yang, J., et al., Contrast-enhanced ultrasound in association with serum biomarkers for differentiating combined hepatocellular-cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 2020. **26**(46): p. 7325-7337.
124. Kim, S.S., et al., Value of gadoteric acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in the differentiation of hypervascular hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: A retrospective case-control study. *J Magn Reson Imaging*, 2020. **51**(1): p. 70-80.
125. Rimola, J., et al., Performance of gadoteric acid MRI and diffusion-weighted imaging for the diagnosis of early recurrence of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*, 2020. **30**(1): p. 186-194.
126. Li, X., et al., Combined Application of Gadoteric Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in the Diagnosis of Chronic Liver Disease-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0144247.
127. Llovet J, Bruix J. Çıkarılamaz hepatosellüler karsinom için randomize çalışmaların sistematik incelemesi: kemoembolizasyon sağ kalımı iyileştirir. *Hepatoloji* 2003;37:429-442.
128. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, ve diğerleri. Çıkarılamaz hepatosellüler karsinomlu hastalarda arteriyel embolizasyon veya kemoembolizasyon ile semptomatik tedavinin karşılaştırılması: randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
129. Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, Okuwaki Y, Tanaka Y, Takada J, ve diğerleri. Majör portal ven tümör trombozu olan cerrahi olarak çıkarılamayan hepatosellüler karsinomda sorafenib ile radyoterapiye yanıt olarak genel sağ kalım: eğilim skoru analizi. *BMC Gastroenterol* 2014;14:84.
130. Song DS, Song MJ, Bae SH, Chung WJ, Jang JY, Kim YS, ve diğerleri. Portal ven tümör trombozu olan ileri hepatosellüler karsinom için sorafenib ve hepatik arteriyel infüzyon kemoterapisi arasında karşılaştırmalı bir çalışma. *J Gastroenterol* 2015;50:445-454.
131. Llovet, JM, Kelley, RK, Villanueva, A. ve diğerleri. Hepatosellüler kanser. *Nat Rev Dis Primerleri* **7**, 6 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
132. Heimbach, Julie K. <sup>1,2</sup>; Kulik, Laura M. ; Finn, Richard S. ; Sirlin, Claude ; Abecassis, Michael M. ; Roberts, Lewis R. ; Zhu, Andrew X. ; Murad, M. Hasan ; Marrero, Jorge A. Hepatosit karsinomu tedavisine yönelik AASLD kılavuzları *Hepatoloji* **67**(1):s 358-380, Ocak 2018. | DOI: 10.1002/hep.29086
133. Joshua S Norman, P Jonathan Li, Praśant Kotwani, Amy M Shui, Francis Yao, Neil Mehta AFP L3 ve DCP, karaciğer naklinden sonra erken hepatosellüler karsinom tekrarını güçlü bir şekilde öngörüyor PMID: 37683735 PMCID: PMC10998694 (şu adreste mevcuttur: 2024-09-01) DOI: [10.1016/j.ihep.2023.08.020](https://doi.org/10.1016/j.ihep.2023.08.020)
134. Song-Lin An, Ting Xiao, Li-Ming Wang, Wei-Qi Rong, Fan Wu, Li Feng, Fa-Qiang Liu, Fei Tian, Jian-Xiong Wu Hepatosit karsinomunda preoptatif serum AFP'nin prognostik önemi ve klinikopatolojik faktörlerle korelasyonu: Çin'den tek merkezli bir deneyim PMID: 26028108 DOI: [10.7314/apjcp.2015.16.10.4421](https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.10.4421)

135. *I. Raptis, J. Koskina, T. Emmanouil, S. Hadziyannis* Yunanistan'da hepatosellüler karsinomun etiyojisinde hepatit B ve C virüslerinin değişen göreceli rolleri. *Epidemiyolojik ve klinik gözlemler* PMID: **14633179** DOI: [10.1046/j.1365-2893.2003.00442.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00442.x)

136. *Bay Pirovino, Bay Heer, HP Joller-Jemelka, J. Altorfer, A. Akovbianz, Bay Schmid* İsviçre'den 75 vakanın analizi <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1983.tb00894.x>

137. *JustinHartke, Matthew Johnson, Mervan Ghabril* Hepatosit Karsinomasının tanısı ve tedavisi PMID: **28108047** DOI: [10.1053/j.semmp.2016.12.011](https://doi.org/10.1053/j.semmp.2016.12.011)

138. *SD Ryder,* Yetişkinlerde HSK tanı ve tedavisine ilişkin kulavuzlar <https://doi.org/10.1136/qut.52.suppl.3.iii1>

139. *NagalakshmiKeshava, Tong Man Ong* Genotoksik ajanlara mesleki maruziyet [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(99\)00083-6](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(99)00083-6)

140. *Yaman Tokat* Karaciğer Nakli, Safra yolları ve Pankreas Cerrahisi <https://yamantokat.com/karaciger-tumorleri>