



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**HEPATİK REZEKSİYON VEYA KARACİĞER NAKLİ
YAPILAN HEPATOSELÜLER KARSİNOM TANILI
HASTALARDA SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Osman Fırat DURAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hale GÖKCAN**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEPATİK REZEKSİYON VEYA KARACİĞER NAKLİ
YAPILAN HEPATOSELÜLER KARSİNOM TANILI
HASTALARDA SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI

Osman Fırat DURAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hale GÖKCAN

ANKARA
2024

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Hepatik Rezeksiyon veya Nakil Yapılan Hepatoselüler Karsinom Tanılı Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından, 27.02.2024 tarihinde, İ02-141-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Osman Fırat DURAN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Tez

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**6**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Gönderen: Osman Fırat Duran

Ödev başlığı: Osman Fırat Tez

Gönderi Başlığı: Tez

Dosya adı: Osman_F_rat_Duran_-_Tez.docx

Dosya boyutu: 4.69M

Sayfa sayısı: 45

Kelime sayısı: 10,494

Karakter sayısı: 70,520

Gönderim Tarihi: 01-Eki-2024 12:52ÖS (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2471396051

KABUL ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Osman Fırat DURAN	Sınav tarihi: 10 / 10 / 2024
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	
Tez Danışmanı: Doç.Dr.Hale GÖKCAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Hepatik Rezeksiyon veya Karaciğer Nakli Yapılan Hepatoselüler Karsinom Tanılı Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Araştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	☐ Reddine
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.	

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN
Jüri Başkanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Murat TÖRÜNER
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Hale GÖKCAN
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez danışmanım olarak her zaman desteğini hissettiğim ve asistanlığım boyunca bilgi, birikim ve tecrübesini benimle paylaşmayı esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.Hale Gökcan'a,

İç hastalıkları eğitimimiz boyunca engin bilgileri ve tecrübelerini bize aktaran, yol gösteren başta Prof.Dr.Ramazan İdilman olmak üzere tüm Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Parçası olmaktan gurur duyduğum Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları ailesinde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Sema Duran, babam Fahri Duran ve ablam Seda Duran'a,

Ve asistanlık hayatımın en güzel hediyesi, her zaman yanımda olan, yol arkadaşım, değerli eşim Ece Nur Demirbaş Duran'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Osman Fırat Duran

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
Grafikler Dizini	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Karaciğer Anatomisi	6
4.2. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyolojisi	8
4.3. Hepatoselüler Karsinomda Risk Faktörleri	8
4.3.1. Viral Hepatitler	9
4.3.1.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	9
4.3.1.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu	9
4.3.1.3. Hepatit D Virüs Enfeksiyonu	10
4.3.2. Alkol	10
4.3.3. MASLD / MASH	11
4.3.4. Yaş, Cinsiyet ve Diğer Faktörler	11
4.4. Hepatoselüler Karsinom Patofizyolojisi	11
4.5. Hepatoselüler Karsinomda Prognoz	12
4.5.1. Yüksek/Düşük İnsidanslı Bölgeler	12
4.5.2. Tümör Histolojisi	12
4.5.3. Tümör Tomurcuklanması	13
4.5.4. Alfa Feto Protein Düzeyi	13
4.5.5. HBV ve HCV	14
4.5.6. Diyabetes Mellitus	14
4.6. Hepatoselüler Karsinomda Tarama	14
4.7. Hepatoselüler Karsinom Tanısı	17
4.7.1. Patolojik Tanı	19
	vi

4.8. Hepatoselüler Karsinomda Evreleme	19
4.9. Hepatoselüler Karsinom Tedavisi	21
4.9.1. Cerrahi Yaklaşımlar	21
4.9.1.1. Rezeksiyon	21
4.9.1.2. Transplantasyon	22
4.9.2. Ablasyon	22
4.9.3. İntraarteriyel tedaviler	23
4.9.4. Sistemik Tedaviler	23
4.10. Hepatoselüler Karsinomda Yanıt Değerlendirmesi	25
5. GEREÇ VE YÖNTEM	26
6. BULGULAR	28
7. TARTIŞMA	46
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
9. KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
AFP	: Alfa fetö protein
ALBI	: Albümin-Bilirubin oranı
APASL	: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği
BCLC	: Barcelona Karaciğer Klinik Kanseri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
FDA	: Amerikan İlaç Ajansı
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HSK	: Hepatoselüler Karsinom
ICGHN	: Uluslararası Hepatoselüler Neoplazi Grubu
ITBCC	: Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı
LI-RADS	: Karaciğer Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
MASLD	: Metabolik disfonksiyon ile ilişkili karaciğer hastalığı
MASH	: Metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit
MELD	: Son Dönem Karaciğer Hastalığı modeli
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAFLD	: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı
PET BT	: 18F-FDG Pozitron Emisyon Tomografi
RECIST	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RFA	: Radyofrekans ablasyon
SIRT	: Seçici internal radyasyon tedavisi
TAE	: Trans-arteriyel bland embolizasyon
TAKE	: Trans-arteriyel kemoembolizasyon
TARE	: Trans-arteriyel radyoembolizasyon
TERT	: Telomeraz ters transkriptaz
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz

USG : Ultrasonografi
VKİ : Vücut kitle indeksi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Karaciğer segmentleri	6
Şekil 4.2. Karaciğerin arkadan görünümü	6
Şekil 4.3. Portal triad.....	7
Şekil 4.4. HSK etiyojisinin bölgesel dağılımı.....	8
Şekil 4.5. Tümör tomurcuklanmasının patolojik örneği	13
Şekil 4.6. Sirotik hastada görüntülemeye saptanan kitle/nodüle yaklaşım	17
Şekil 4.7. LI-RADS sınıflandırması.....	18
Şekil 4.8. BCLC sınıflandırması	20
Şekil 4.9. Sistemik tedaviler ve çalışmaların kronolojik sıralaması	25

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Karaciğer hücreleri ve fonksiyonları	7
Tablo 4.2.	HSK için riskli hasta grubunda sürveyans.....	16
Tablo 6.1.	Hasta özellikleri	28
Tablo 6.2.	Hastaların işlem öncesi MELD, MELD-Na, MELD 3.0, CHILD skorları ve AFP, Ca 19-9 düzeyleri	29
Tablo 6.3.	Hastaların nakil, nüks ve sağkalım özellikleri.....	30
Tablo 6.4.	Hastaların görüntüleme bulguları	31
Tablo 6.5.	Hastaların patolojik bulguları	32
Tablo 6.6.	Sağ ve exitus gelişen hastaların karşılaştırmaları	34
Tablo 6.7.	Sağ hastalarla exitus gelişen hastaların skorlarının karşılaştırılması karşılaştırmaları	35
Tablo 6.8.	Sağ hastalarla exitus gelişen hastaların operasyon türlerine ve nükse göre karşılaştırmaları	36
Tablo 6.9.	Sağ hastalarla exitus gelişen hastaların görüntüleme bulgularının karşılaştırmaları	37
Tablo 6.10.	Sağ hastalarla exitus gelişen hastaların patolojik bulgularının karşılaştırmaları	38
Tablo 6.11.	Tümör tomurcuklanması evrelerinin makrovasküler, mikrovasküler, lenf nodu invazyonu, kapsül invazyonu ve tümör diferansiyasyonları ile karşılaştırmaları	40
Tablo 6.12.	Tümör tomurcuklanmasının varlığı ile makrovasküler, mikrovasküler, lenf nodu, kapsül invazyonu ve tümör diferansiyasyonları karşılaştırmaları	41
Tablo 6.13.	Hasta özelliklerinin sağkalım karşılaştırması	42
Tablo 6.14.	Hastaların patolojik özelliklerinin sağkalım karşılaştırması	44

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 6.1. Hastalarda tümör tomurcuklanması oranları.....	33
---	----



1. ÖZET

Amaç: Hepatoselüler karsinom (HSK), tüm dünyada ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. HSK’de sağkalımı etkileyen faktörler ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, kliniğimizde cerrahi rezeksiyon veya karaciğer nakli yapılmış ve HSK tanısı almış hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık. Bununla birlikte, daha önce farklı kanser türlerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilen tümör tomurcuklanmasının HSK’daki yerini incelemeyi amaçladık.

Gereç Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı’nda takip edilmiş 149 HSK tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, operasyon öncesi karaciğer fonksiyon durumu, siroz varlığı, kitlelerin radyolojik ve patolojik özellikleri değerlendirildi. Hasta grubu; tümör tomurcuklanması var/yok olarak 2 gruba ve tomurcuk sayısına göre 3 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların sağkalım durumu ve sağkalım süreleri üzerinden analiz yapıldı.

Bulgular: Hastaların rezeksiyon ve karaciğer nakli sırasındaki ortalama işlem yaşı 60,51($\pm$ 9,62 ay) ay olarak görüldü. Hastaların %70,5’i erkek ve %49,7’sinde HBV’ye bağlı olduğu görüldü. Child Pugh skoru A olan hastalarda sağkalım diğer iki gruba göre daha uzunken, Child Pugh skoru C olan hastaların sağkalımının en kısa olduğu görüldü. AFP düzeyi >400 ng/ml olan hastalarda sağkalımın daha kısa olduğu saptandı. Exitus gelişen hastaların hem ana tümör boyutunun hem de total tümör boyutunun daha büyük olduğu görüldü. Sağ lobda yer alan tümörlerin sağkalımının daha iyi olduğu gösterildi. Mikrovasküler, kapsül ve portal ven invazyonu olan hastaların sağkalımının anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu görüldü. Tümör diferansiyasyonu açısından değerlendirme yapıldığında, orta diferansiye tümörü olan hastaların sağkalımının anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu görüldü. Tümör tomurcuklanmasının sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilemedi fakat tümör tomurcuklanmasının tümör diferansiyasyonu, mikrovasküler invazyon ve kapsül invazyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterildi.

Sonuç: Mikrovasküler, kapsül ve lenf nodu invazyonunun literatür ile uyumlu olarak sağkalım üzerine etkisi izlendi. Tümör tomurcuklanmasının, sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilmemekle beraber, alt grup analizlerinde mikrovasküler invazyon ve kapsül invazyonu ile körele olduğu izlendi. Bu bilgiler ışığında tümör

tomurcuklanmasının HSK'da tümörün biyolojisini öngörmeye etkili olabileceği düşünöldü. Bununla birlikte bu çalışmayı destekleyecek daha büyük hasta popölasyonlarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselöler karsinom, tümör biyolojisi, tümör tomurcuklanması



2. ABSTRACT

Aim: Hepatocellular carcinoma (HCC) remains a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Numerous studies have been and continue to be conducted to investigate factors affecting survival in HCC. In our study, we aimed to investigate the factors affecting survival in patients diagnosed with HCC who underwent surgical resection or liver transplantation in our clinic. Additionally, we aimed to examine the role of tumor budding, which has been shown to be a factor affecting survival in many cancers according to the current literature, in HCC.

Material and Methods : This is a retrospective study that included 149 patients diagnosed with HCC who were followed up at the Gastroenterology Department of Ankara University Faculty of Medicine. Patient's demographic characteristics, preoperative liver function status, presence of cirrhosis, radiological and pathological characteristics of the masses were evaluated. Considering other studies in the literature regarding tumor budding, the patient group was divided into two groups as those with and without tumor budding, and into three groups according to the number of buds, and analyzed. The survival status of the patients and their survival times were analyzed

Results: The average age of patients undergoing resection and liver transplantation was determined to be 60.51 ($\pm$ 9.62 months). 70.5% of the patients were male and 49.7% had hepatitis B virus-related disease. Patients with a Child-Pugh score of A exhibited longer survival rates compared to the other two groups, whereas patients with a Child-Pugh score of C demonstrated the shortest survival times. Survival was found to be shorter in patients with an alpha-fetoprotein (AFP) level greater than or equal to 400 ng/ml. Both the primary tumor size and the overall tumor size were larger in patients who did not survive. Tumors located in the right lobe showed better survival rates. Patients with microvascular, capsular, and portal vein invasion had significantly shorter survival times. When evaluated in terms of tumor differentiation, patients with moderately differentiated tumors had significantly shorter survival times. Although tumor budding did not demonstrate a significant impact on survival, it was shown to have a significant correlation with tumor differentiation, microvascular invasion, and capsular invasion.

Conclusions: Microvascular, capsular, and lymph node invasion were found to have an effect on survival, consistent with the literature. Although tumor budding did not show a statistically significant effect on survival, subgroup analyses revealed a correlation with microvascular and capsular invasion. In light of this information, it was thought that tumor budding could be a significant predictor of tumor biology in hepatocellular carcinoma. However, larger prospective studies with larger patient populations are needed to support this study.

Key Words : Hepatocellular carcinoma, tumor biology, tumor budding



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HSK), tüm dünyada ciddi bir morbidite ve mortalite sorunu olarak göze çarpmaktadır. 2020 yılında dünyada en sık görülen altıncı kanser türü iken, mortalite sıralamasında kolorektal ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır[1]. Altta yatan kronik karaciğer hastalığı, HSK için primer risk faktörü olmaya devam etmektedir. Yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması, viral hepatit eliminasyon programlarına rağmen hastalığında insidansında ve sağkalımda istenilen hedeflere ulaşamamıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarla HSK'da sağkalımı etkileyen birçok faktör tespit edilmiştir. Mikrovasküler invazyon varlığı, tümör diferansiyasyonu, tümör boyutu, birden çok odakta tümör varlığı bunlardan bazılarıdır. Kolon kanseri, mide kanseri gibi kanser türlerinde sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilen tümör tomurcuklanmasının HSK'daki yeri ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Tümör tomurcuklanması, tümörün invaze kenarında görülen tek hücre ve en fazla 4 hücreden oluşan hücre kümesi olarak tanımlanmaktadır. Kolorektal kanser, meme, özofagus kanseri gibi birçok kanserde sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir[2-4]. Tümör tomurcuklanmasının HSK'daki yeri ile ilgili henüz fikir birliğine varılamamıştır.

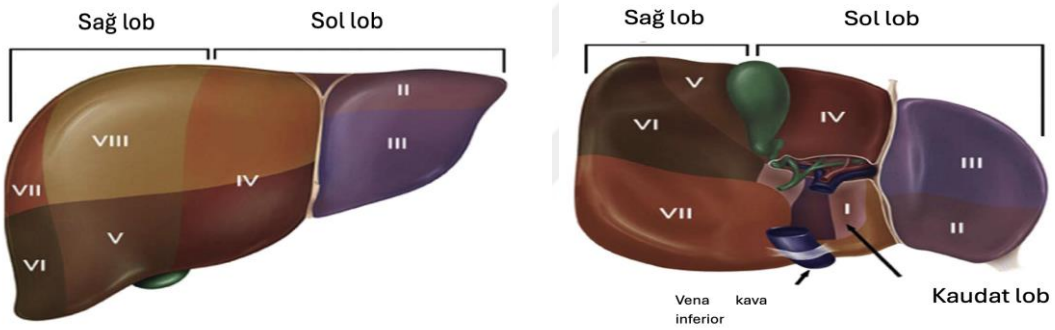
HSK tedavisinde rezeksiyon, nakil, radyoterapi, kemoterapi gibi birçok tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Milan kriterlerini karşılayan hastalarda, uygun bulunduğu takdirde karaciğer nakli yapılmaktadır. Fakat donör sayısının azlığı nakil öncesinde en büyük engel olmaya devam etmektedir. Cerrahi rezeksiyona göre nüks riskinin az oluşu nedeniyle avantajlı bir tedavi yöntemi iken, ömür boyu immünsupresif tedavi kullanımı gerektirmesi nedeniyle hastaların tedavi planı yapılırken dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızın amacı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında herhangi bir nedenle karaciğer rezeksiyonu veya nakli yapılan hepatoselüler karsinom tanısı almış hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri incelemektir.

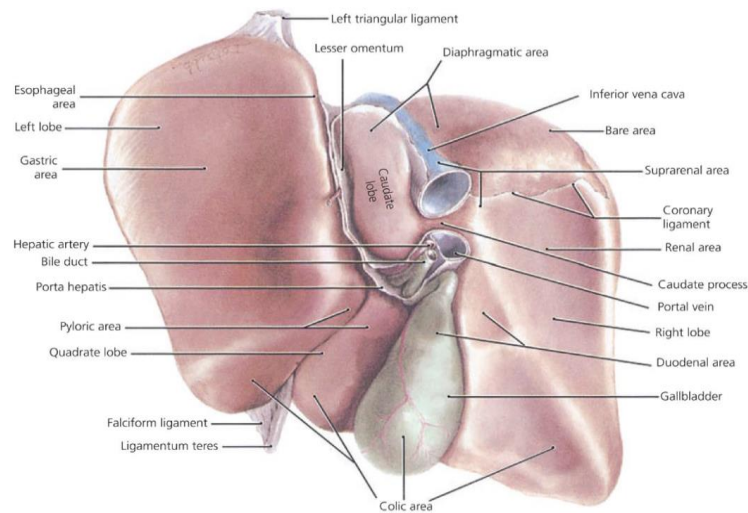
4. GENEL BİLGİLER

4.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, vücudumuzdaki en büyük organdır. Yaklaşık ağırlığı 1500 gramdır ve vücut ağırlığının %2.5'una denk gelmektedir[5]. Morfolojik ve fonksiyonel anatomi olmak üzere 2 lobu bulunmaktadır. (Şekil 4.1) Karın boşluğunun sağ üst kadranında, sağ diyafragma yarısının altında yer almaktadır. Glisson kapsülü ve diyafragmanın tutunduğu yer dışında anterior ve posteriorda visseral periton ile kaplıdır. Diyafragmaya üst kısımda koroner ligament, sağ ve sol triangular ligament ile, ön kısımda falsiform ligament ile, hepatik portada gastrohepatik ve hepatoduodenal ligament ile bağlanmaktadır. Hepatoduodenal ligament hepatik arter, portal ven ve ekstrahepatik safra kanallarının çevrelemektedir[6]. (Şekil 4.2)



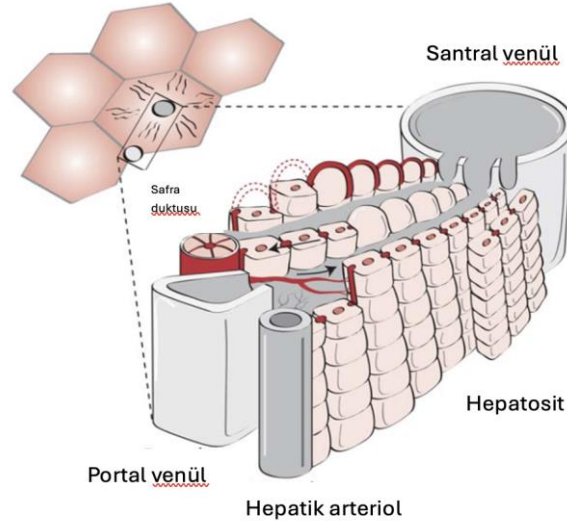
Şekil 4.1. Karaciğer segmentleri [7]



Şekil 4.2. Karaciğerin arkadan görünümü[8]

İnsülin benzeri büyüme faktörü, anjiotensinojen, trombopoetin gibi endokrin hormonların salgısında görev almaktadır. Glikojen depolanması, ilaç detoksifikasyonu, metabolizma kontrolü, kolesterol sentezi ve transferi, üre metabolizması, protein sentezi gibi görevleri bulunmaktadır.

Karaciğerin temel yapısını lobüller oluşturmaktadır. Bu lobüller altıgen yapıda olup her köşede portal ven, safra kanalı ve hepatik arterden oluşan portal triad bulunmaktadır. (Şekil 4.3) Bu lobüller, portal triaddan gelen kanın santral vene boşaltılmasını sağlayan ince duvarlı sinüzoidal kapiller içermektedir[9]. Hepatositler, ana parankim hücresi olup ve karaciğer hacminin %78'ini oluşturmakla beraber karaciğerde kolanjiosit, endotelial hücre, sinüzoidal endotelial hücreler, kupffer hücreleri, pit hücreleri ve stellat hücreler gibi çok sayıda hücre grubu bulunmaktadır[10]. Bu hücrelerin fonksiyonları tablo 4.1'de gösterilmiştir.



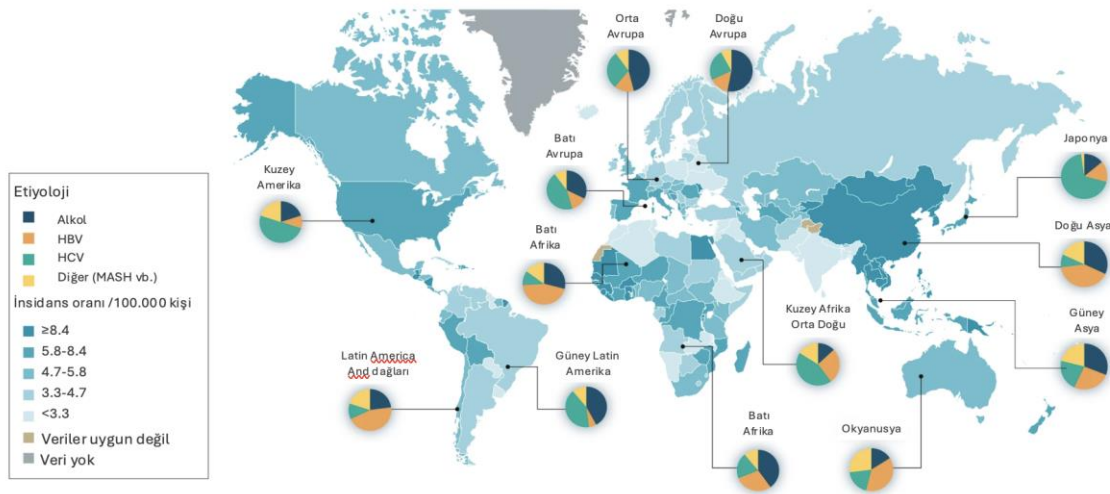
Şekil 4.3. Portal triad [9]

Tablo 4.1. Karaciğer hücreleri ve fonksiyonları [9]

	Fonksiyon	Görüntüleme
Hepatosit	Karaciğer ana hücresi, sentez, depolama, metabolizma, endokrin ve ekzokrin fonksiyon	Hepatosit kütle sintigrafisi (99mTc-GSA)
Sinüzoidal endotelial hücre	Fenestrallar sayesinde portal kan ile hepatosit arası iletişim, karaciğer fagositi, sitokin salınımı	BT perfüzyon görüntülemesi, PET BT taraması
Kupfer hücresi	Karaciğer fagositi, sitokin salınımı	T2 ağırlıklı MR
Stellat hücre	Rejenerasyon, miyofibroblast öncülü, vitamin A depolama	-
Kolanjiosit	Safra asidi taşınması, bikarbonat ve su sekresyonu	-

4.2. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyolojisi

Karaciğer kanserleri, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olmaya devam etmektedir. 2020 yılında en sık görülen altıncı kanser türü iken, mortalitede akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Aynı yıl, dünya çapında yaklaşık 906.000 kişiye karaciğer kanseri tanısı konulmuştur ve 830.000 kişi bu sebeple hayatını kaybetmiştir[1]. Bu bilgiler doğrultusunda karaciğer kanserlerinin önemli bir sağlık problemi olmaya devam edeceği düşünülmekle birlikte, 2040 yılında yaklaşık 1.4 milyon insanın karaciğer kanseri tanısı alması beklenmektedir[11]. Karaciğer kanseri insidansı ve mortalitesi, en yüksek Doğu ve Güneydoğu Asya’da rapor edilmekte, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nin çoğunda artma eğiliminde olduğu görülmektedir. Erkeklerde, kadınlara oranla insidansın ve mortalitenin 2-3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir[1]. Hepatoselüler karsinom (HSK), karaciğer kanseri vakalarının yaklaşık %75’ini oluşturmaktadır. HSK’yi kolanjiyelüler karsinom takip etmektedir[12].



Şekil 4.4. HSK etiyolojisinin bölgesel dağılımı [13, 14]

4.3. Hepatoselüler Karsinomda Risk Faktörleri

HSK hastalarında siroz, primer risk faktörü olarak göze çarpmaktadır. Hastaların yaklaşık %90’ında altta yatan kronik karaciğer hastalığı görülmektedir. Ayrıca HSK, sirotik hastalarda primer ölüm sebebidir. Her yıl, sirotik hastaların %1-6’sı HSK nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ana risk faktörleri; viral hepatitler [Hepatit B virüsü(HBV), hepatit C virüsü(HCV)], alkol kullanım bozukluğu, yüksek vücut kitle indeksi(VKİ), tip 2 diyabetes

mellitus(DM), aflatoksin içeren gıdalar ve sigara olarak görülmektedir[1]. Daha nadir sebepler olarak Alfa-1 antitripsin eksikliği, hemokromatozis, tirozinemi, porfiri ve Wilson hastalığı gibi genetik hastalıklarda görülmektedir[15]. Viral hepatit ilişkili malignite sıklığı, 2000’li yıllardan beri yapılan yenidoğan HBV aşılması ve etkili antiviral tedaviler nedeniyle azalmaktadır. Fakat metabolik disfonksiyon ile ilişkili karaciğer hastalığı (MASLD) ve metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit (MASH) ile ilişkili malignite sıklığı giderek artmaktadır. Risk faktörlerinin sıklığı bölgeden bölgede değişmekle beraber Asya’da HBV, Japonya’da HCV, Avrupa ve Kuzey Amerika’da MASLD ve MASH ilk sıradaki risk faktörleridir[16]. Ülkemizde ise; viral hepatit en sık risk faktörü olarak görülmekte ve MASLD’nın sıklığı giderek artmaktadır[17].

4.3.1. Viral Hepatitler

4.3.1.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

HBV; zarflı, kısmen çift sarmallı, dairesel genomu olan, Hepadnavirüs ailesine ait bir virüs olup, karaciğer hücrelerinde mutasyona sebep olarak onkogenezi başlatmakta, kronik nekroinflamatuvar süreci indüklemektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar arasında yaşam boyu HSK gelişme riski %10-25 arasında değişmektedir. HSK görülme riski; hastalığın aktivasyona, siroz gelişip gelişmediğine, demografik duruma (yaş, ırk, aile öyküsü vb.), viral faktörlere [yüksek HBV replikasyon düzeyi, HBV genotipi, enfeksiyon süresi, eşlik eden HCV ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü(HIV) koenfeksiyonu] ve çevresel faktörlere (aflatoksin, alkol, sigara, obezite, diyabet) göre değişebilmektedir[18]. Dünya nüfusunun %3,5’inin (yaklaşık 257 milyon insan) HBV ile enfekte olduğu düşünülmektedir[19] HBV virüsü, direkt onkojenik bir virüs olması sebebiyle siroz gelişmeden de HSK tablosu ortaya çıkabilmektedir. HCV’de ise siroz gelişmeden HSK tablosu çok nadir görülmektedir[20].

4.3.1.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

HCV, Flaviviridae ailesinde yer alan Hepacivirus cinsine ait tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Kan, cinsel veya perinatal yolla bulaşabilen HCV, hastaların %70-80’inde karaciğer fibrozisine bağlı siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK’ya kadar gidebilecek kronik HCV enfeksiyonuna yol açabilmektedir[21]. Dünya nüfusunun %2,2’sinin HCV ile enfekte olduğu

düşünülmektedir[22]. HCV, HBV'den farklı olarak konakçı genomuna entegre olmadığı için, HSK görülen hastaların büyük bir kısmında altta yatan kronik karaciğer hastalığı görülmektedir[13]. İnterferon bazlı tedavi rejimlerini takiben ortaya çıkan direkt etkili antiviral bazlı rejimler, kronik HCV enfeksiyonlu bireylerde; HCV-HIV koenfeksiyonu, dekompanse karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olsa dahi çoğunda kürü sağlayabilmektedir[23].

4.3.1.3. Hepatit D Virüs Enfeksiyonu

Hepatit D virüsü (HDV), replikasyonu ve dolayısıyla enfektivitesi için HBV yüzey antijenlerinin varlığına ihtiyaç duyan RNA virüsüdür. HDV'nin prevalansı çoğu ülkede bilinmemektedir. Bu durumun enfeksiyonun küresel yükünün olduğundan daha az tahmin edilmesine yol açtığı düşünülmektedir[13]. Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nün raporuna göre dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanın HDV ile enfekte olduğu düşünülmektedir[19]. HBV'ye yönelik geniş aşılama çalışmaları sonucunda HDV insidansı da giderek azalmaktadır[24]. HDV, bir kişinin aynı anda hem HDV hem de HBV virüsleriyle karşı karşıya kaldığı koenfeksiyon yoluyla ya da halihazırda kronik olarak HBV ile enfekte olan bireylerin süperenfeksiyonu ile patojen olmaktadır[25]. Koenfekte vakaların %2'si kronikleşirken, süperenfekte vakalarda kronikleşme oranı %90'a kadar çıkmaktadır[26]. Kronik HDV enfeksiyonu, siroza hızlı progresyon ve artmış mortalite riski nedeni ile kronik viral hepatitin en şiddetli formu olarak görülmektedir[27]. Kronik enfekte hastaların 5 yıl içinde %10-15'inde, 30 yıl için %80'inde siroz gelişebilmektedir[28]. HDV ile enfekte hastalarda, HSK gelişme riski henüz kesin olarak belirlenememiş olsa da, birçok kohort çalışması, HBV monoenfeksiyona göre HSK riskinin 9 kata kadar artmış olabileceğini göstermektedir[29].

4.3.2. Alkol

Dünya çapında bölgeden bölgeye farklılık göstermekle beraber primer karaciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ünde alkol tüketimi mevcuttur. Alkol, karsinojen bir madde olarak tanımlanmıştır ve günlük 10 gram kullanımın üzerinde malignite riski başlamaktadır. Tüketim miktarı ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Ağır alkol kullanımı olan hastalarda, kullanmayanlara oranla HSK gelişme riski anlamlı bir şekilde artmıştır. Düşük miktarda alkol kullanımının bile HSK riskini arttırdığı gösterilmiştir[30]. Alkol kullanımının bırakılması, kısıtlı çalışmada da gösterildiği şekilde HSK riskini yıllık %6-7 azaltmaktadır[31].

4.3.3. MASLD / MASH

Daha önce alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak adlandırılan bu grup, birçok topluluğun ortak kararı ile MASLD olarak adlandırılmaktadır[32]. Dünya çapında genel olarak viral hepatitler uygun aşılama prosedürlerinden sonra düşme eğilimine geçmesine rağmen, MASLD ve MASH insidansı artış göstermektedir. MASLD, metabolik sendromun karaciğer bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Asya topluluğunda obez olmayan hastalarda da görülebilmektedir[13]. MASLD birçok bölgede sirozun en sık sebebi haline gelmiştir[33].

4.3.4. Yaş, Cinsiyet ve Diğer Faktörler

Yukarıda belirtilen risk faktörleri dışında birçok faktör HSK gelişimini etkilemektedir. Yaş, HSK gelişimi için önemli bir faktördür. HSK insidansı giderek artmaktadır ve özellikle 60 yaşından büyük kişilerdeki artış göze çarpmaktadır. Genç ve orta yaş kişilerde ise insidans oranlarında düşme görülmektedir[34]. İnsidans ve mortalite oranı erkeklerde, kadınlara oranla 2-3 kat daha yüksek görülmektedir[1]. PNLA-3, TM6SF2 ve HSD17B13 genlerindeki varyantların özellikle yağlı karaciğere sahip hastalarda siroza ve HSK'ya ilerleme riskinde artışa sebep olduğu çalışmalarda gösterilmiştir[35, 36]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sigara kullanımının da HSK riskini arttığı gösterilmiştir[37]. Beslenme alışkanlıklarının HSK riskini arttırdığı bilinmekle beraber özellikle, diyetle alınan aflatoksin B1'in kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda TP53 geninde mutasyona sebep olarak HSK riskini arttırdığı gösterilmiştir[38]. Ayrıca kahve tüketiminin HSK riskini azalttığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, özellikle günlük 2 kupa kahve tüketiminin HSK riskini %35 azalttığı gösterilmiştir[39].

4.4. Hepatoselüler Karsinom Patofizyolojisi

HSK patofizyolojisinde çevresel faktörlerin yanı sıra somatik mutasyonlar, epigenetik regülasyon gibi birçok sebep rol almaktadır. Somatik mutasyonlar, sağlıklı hücrelerin, anormal hücrelere dönüşümünün en sık sebebidir. Tek gen mutasyonları genellikle bu karsinojenik sürecin başlanmasına yol açmaktadır[40]. Solid tümörler arasında çevresel faktörlerle en fazla ilişkili olan grup HSK'dır[41]. Tümör baskılayıcı gen olarak bilinen TP53 geninin mutasyonu, insanlarda kanserin ortaya çıkışında en sık görülen mutasyon olduğu gibi HSK'da da sıklıkla

görülmektedir[42]. Tümör patofizyolojisinde etkili bir diğer durum ise, telomeraz ters transkriptaz (TERT) promotör mutasyonlarıdır. Telomerler, genomik bütünlüğü korumak amacıyla kromozomların uçlarında yer alan yapılardır. Hücreler bölündükçe telomerlerde kısaltmalar meydana gelmektedir. Karaciğer, düşük telomeraz aktivitesi göstermekle beraber, kronik karaciğer hasarı ve inflamasyon sırasında hepatositlerde ilerleyici telomer kısaltması görülmektedir[43,44]. TERT promotöründe görülen mutasyon, yüksek telomeraz ekspresyonu ile sonuçlanmaktadır ve kanser patofizyolojisinde kritik bir rol almaktadır. Hepatit B virüsünün hücreye entegrasyonu ile konakçı genlerde transkripsiyon, proto-onkogenlerde aktivasyon ve tümör baskılayıcı genlerde inaktivasyon görülebilmekte ve bu durum karsinogenezi başlatmaktadır[45]. Ayrıca Wnt/ β -katenin sinyal yolunda yer alan CTNNB1 ve AXIN1 mutasyonları, mTORC1, ARID1A, ARID2’de görülen mutasyonlar, KRAS, NRAS, BRAF genlerinde görülen mutasyonlar HSK’nın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır[46-48].

4.5. Hepatoselüler Karsinomda Prognoz

4.5.1. Yüksek/Düşük İnsidanslı Bölgeler

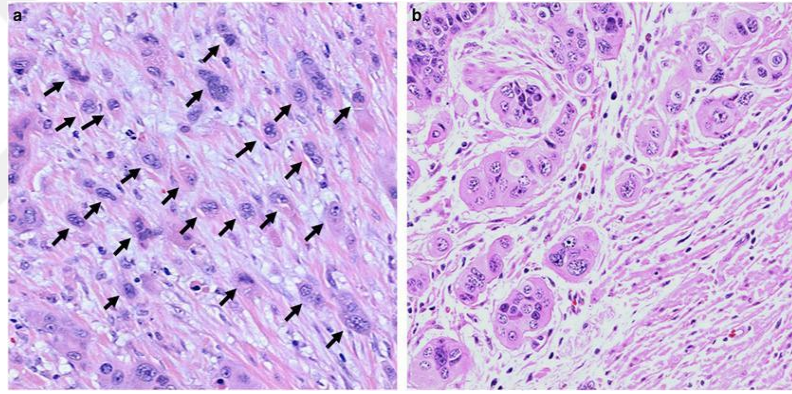
Ortalama sağkalımın, HSK’nın daha sık görüldüğü bölgelerde daha düşük olduğu görülmüştür. Yüksek insidansın olduğu Afrika ve Asya’da sağkalım daha kısa olduğu, nispeten daha düşük insidansın olduğu Batılı ülkelerde ise sağkalımın daha uzun olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda bunun sebebi olarak, tanı anında karaciğer dışı metastazın, yüksek insidansa sahip bölgelerde daha sık olduğu gösterilmiştir[49-51].

4.5.2. Tümör Histolojisi

Mikrovasküler invazyonun ve kötü diferansiyasyonun, kötü prognoz kriteri olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir[52, 53]. Tanı anındaki siroz varlığı, daha önceden karaciğer hasarının olması, birden çok bölgede tutulum, tümörün çapının >2 cm olması ve portal ven trombozu varlığı da prognozu etkileyen diğer faktörlerdendir[54, 55]. Ayrıca histolojik alt tip olarak sarkomatoid karsinom, karsinosarkom, makrotrabeküler, nötrofilden zengin gruplar daha kötü prognoza sahip alt tiplerdir[56]. İmmunhistokimyasal olarak CK19, CD90, EpCAM ve CD133 ekspresyonunun da kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir[57-59].

4.5.3. Tümör Tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması, tümörün invaze kenarında bir tümör hücresi veya en fazla 4 hücreden oluşan hücre kümesi olarak tanımlanmaktadır[2]. Daha önce başta kolorektal kanser olmak üzere birçok farklı kanser tipinde tümör tomurcuklanmasının prognostik faktör olduğu gösterilmiştir[3, 4, 60]. Tümör tomurcuklanması 2'li veya 3'lü şekilde sınıflandırılmaktadır. 2'li olarak tümör tomurcuklanmasının varlığı ve yokluğu sınıflandırılırken, 3'lü olarak 0-4 tomurcuk evre 1, 5-9 tomurcuk evre 2, ≥ 10 tomurcuk varlığı evre 3 olarak sınıflandırılmaktadır [2]. Literatürde tümör tomurcuklanmasının hepatoselüler karsinomda prognozdeki yeri ile ilgili yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda, hasta sayısı az olmakla beraber tümör tomurcuklanmasının varlığı, cerrahi olmuş HSK tanısı almış hastalarda kötü prognoz olarak göze çarpmaktadır. Cerrahi olmayan hastalarda ise tümör tomurcuklanmasının yeri belirsizliğini korumaktadır[61, 62].



Şekil 4.5. Tümör tomurcuklanmasının patolojik örneği [2]

4.5.4. Alfa Feto Protein Düzeyi

Tanı anındaki yüksek serum alfa feto protein(AFP) düzeyi, tümörün boyutu, bilobar tutulumu, portal ven tromboz varlığı ile ilişkilidir[63]. AFP düzeyindeki ani artışlar, tümörün boyutundaki artış ile benzer zamanda gözlemlenmiştir[64, 65]. Sonuç olarak AFP düzeyi, HSK'da prognozun bağımsız bir göstergesidir.

4.5.5. HBV ve HCV

Yapılan çalışmalarda, hepatektomi sonrası takiplerdeki nüks oranının HBV veya HCV negatif olan hastalarda, HBV veya HCV nedeniyle HSK gelişen hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir[66]. Aynı zamanda kronik HCV enfeksiyonu olan hasta grubunda kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara oranla nüksün daha kısa sürede ortaya çıktığı gösterilmiştir[67]. Bu nedenle HBV veya HCV'nin varlığı kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

4.5.6. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, HSK için bir risk faktörü olmakla beraber, karaciğer rezeksiyonu sonrası da daha kısa sağkalım ile ilişkilidir[68]. Diyabete bağlı olarak proinflatuvar süreçlerde, insulin büyüme faktörü-1'de, periferik/hepatik insulin direncinde artış olması ve bu süreçlerin sonrasında anjiyogeneze, hücresel büyümede ve apoptozda, DNA hasarında artış görülmektedir. Bu artış sonrasında da HSK gelişme riski artmaktadır. Aynı zamanda diyabetik hastalarda MASLD ve MASH görülme sıklığı artmakla beraber, yağlanmaya ikincil HSK gelişme riski de artmaktadır[69]. Diyabet tedavisi olarak sülfonilüre ve insulin tedavisinin HSK riskini arttığı gösterilirken, metformin tedavisinin ise HSK riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir[70-73]. 2016 yılında bu konu ilgili yapılan bir meta-analizde yaklaşık 480 bin DM ve 240 bin HSK hastası değerlendirilmiş ve insulin kullanımının HSK riskini arttırdığı gösterilirken, metformin kullanımının HSK riskini azalttığı gösterilmiştir[72]

4.6. Hepatoselüler Karsinomda Tarama

HSK tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde %80 üzerinde siroz zemininde geliştiği görülmüştür. Bu yüzden etiyolojiden bağımsız altta yatan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HSK riski bulunmaktadır. Erken evre HSK'da 5 yıllık sağkalım %70 iken, semptomatik ileri evre HSK'da ise ortalama sağkalım 1-1,5 yıla düşmektedir[74]. Bu sebeple kronik karaciğer hastalığı olan hastaların yaş, ek hastalıklar, performans durumuna değerlendirilerek HSK açısından takip programına alınması gerekmektedir. Takip programın amacı, HSK'nın erken evrelerinde tespit edilmesi sağlamak ve sağkalımı arttırmaktır. Tablo 2'de HSK açısından yüksek riskli olan ve takip programına dahil edilmesi gereken hasta

grupları belirtilmiştir[75]. HSK tanılı hastalarda, karaciğerin fonksiyon durumunu incelemek, tedavi seçeneklerini değerlendirebilmek için Child-Pugh skorlaması geliştirilmiştir. Hepatik ensefalopati, asit varlığı, bilirubin, albümin düzeyi ve protrombin zamanına göre hastalar 3 grupta kategorize edilmektedir. 5-6 puan arası Child-A, 7-9 puan arası Child B, 10-15 puan arası Child C grubu olarak değerlendirilmektedir. Child-A en iyi sağkalımı gösteren grupken, Child-C en kötü sağkalımı göstermektedir[76, 77]. Güncel kılavuzlar, Child-Pugh skoru C olan ve nakil listesinde olmayan veya ek komorbiditeler sebebiyle beklenen yaşam süresi 1-2 yıldan az olan hastaların takip programına alınmaması gerektiğini vurgulamaktadır[75, 78]. Takip programı ile ilgili en geniş çalışma Çin’de kronik HBV enfeksiyonu olan 17,920 hastada yapılan çalışma olmuştur. Takip programına alınan hastalarda, alınmayanlara göre HSK ilişkili mortalitenin %37 daha az olduğu görülmüş[79]. Güncel kılavuzlar, takip programının 6 aylık Ultrasonografi (USG) ile yapılması konusunda hemfikiridir. Daha önce yapılan çalışmalar, 6 aylık takip programının 1 yıllık takibe göre daha üstün olduğunu, 3 aylık takibe göre ise anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir[80]. İdeal takip programının ne olacağı konusu ise hala tartışmalıdır. USG, en çok önerilen modalite olmasına rağmen, operatör bağımlı olması, özellikle MASH ve obezite hastalarında değerlendirmenin zor olması nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur[81]. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha hassas görüntüleme yöntemleri olmasına rağmen; radyasyon maruziyeti, ulaşım zorluğu ve maliyet etkin olmaması nedeniyle takip programında kullanılmamaktadır. Daha önce birçok biyobelirteç ile çalışma yapılmış fakat sadece AFP’de anlamlı bir sonuç bulunmuştur. Erken dönem HSK saptanmasında sadece USG ile değerlendirmenin sensitivitesi %45 olarak görülmüşken; USG’ye, AFP eklenmesi ile sensitivitenin %63’lere çıktığı görülmüştür[82]. Güncel kılavuzlara bakılacak olursa; Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) hastaların 6 ayda bir USG ve AFP ile, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ise 6 ayda bir USG ile takibi önermektedir[75, 78].

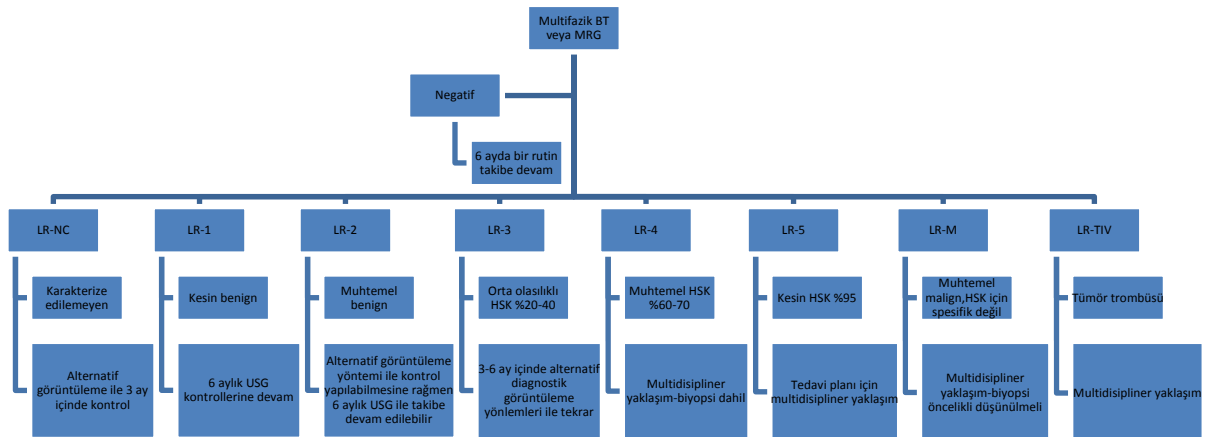
Tablo 4.2. HSK için riskli hasta grubunda sürveyans [75]

Popülasyon Grubu	HSK İnsidansı
Child-Pugh skoru A-B olan sirotik hastalar	$\geq \%1,0/\text{yıl}$
HBV	
HCV	
Alkol ilişkili siroz	
MASH	
Diğer etiyolojiler	
Nakil adayı olan Child-Pugh skoru C sirotik hastalar	$\geq \%1,0/\text{yıl}$
Sirotik olmayan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar	$\geq \%0,2/\text{yıl}$
40 yaş üstü Asya kökenli erkek taşıyıcılar	
50 yaş üstü Asya kökenli kadın taşıyıcılar	
Afrika ve/veya Kuzey Amerika kökenli siyahlar	
Ailede HSK öyküsü	
PAGE-B skoru ≥ 10	
Kronik HCV enfeksiyonu olan ve evre 3 fibrozisi olan hastalar	$< \%0,2/\text{yıl}$
Sirotik olmayan MASLD	$< \%0,2/\text{yıl}$

Bilinen hepatiti veya sirozu olan hastada tesadüfen ya da tarama sırasında ortaya çıkan kitlenin HSK olma olasılığı yüksektir. HSK tanısı konulabilmesi için seçilecek görüntüleme yöntemi, lezyonun boyutuna bağlıdır[83]. Sirotik hastada, 1 cm'den küçük olan lezyon için 4 ay sonra USG ile kontrol önerilmektedir. Lezyon boyutu stabil seyretmekteyse, 4 ayda bir USG ile takip edilmelidir. 12 ay sonra (3 kontrol) lezyonun boyutu <1 cm ve stabil ise 6 aylık rutin takiplere geri dönülmesi önerilmektedir. Lezyon boyutu artmış veya paterni değişmiş ise çok fazlı kontrastlı BT/MRG veya gadolinyumlu kontrastlı MRG ile değerlendirilmelidir. Lezyon 1 cm'den büyük ise de çok fazlı kontrastlı BT/MRG veya gadolinyumlu kontrastlı MR ile değerlendirilmelidir. HSK düşündürür bulgu var (arteriyel fazda hipervaskülerite veya portal fazda wash-out bulgusu) ise HSK tanısı konulabilmektedir. HSK düşündürür bulgu yoksa başka bir görüntüleme yöntemi ile değerlendirme yapılmalıdır. HSK lehine bulgu saptanmaz ise karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Biyopsi şüpheli gelmesi durumunda yeniden biyopsi önerilmektedir. HSK tanısı konulamazsa 4 ayda bir USG ile takibi önerilmektedir. 12 aylık takipte büyüme/patern değişikliği olmazsa 6 aylık takiplere alınabileceği önerilmektedir.[78]. Bahsedilen algoritma Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Önceki kılavuzlarda AFP düzeyinin >400 ng/ml olması HSK için tanı kriteri olarak kabul edilmekteydi. Fakat hastaların %40'ında AFP düzeyinin normal görülmesi ve aynı zamanda intrahepatik kolanjiokarsinom, gastrik kanser ve germ hücreli tümörlerde de AFP'nin yüksek olması sebebiyle artık tanı için AFP'nin kullanılması önerilmemektedir[86, 87].

Hepatositlerde malign transformasyon sırasında vasküler şift görülmektedir. Benign lezyonlar, portal sistemden beslenirken, malign lezyonlar arteriyel sistemden beslenmektedir[88]. Bu sebeple HSK tipik olarak, erken (arteriyel) fazda kontrastlanma (çevre parankime göre parlaklık artışı) ve geç (venöz) fazda wash-out (çevre parankime göre parlaklıkta geçici azalma) göstermektedir[16]. Sirozu olan ve >1 cm'den büyük nodüler lezyonu olan hastalarda bu paternin tanı için sensitivitesi %66-82 arasında iken spesifitesi >%90 görülmüştür[38]. Bütün tümörlerde klasik patern görülememektedir. Bu nedenle HSK tanısında yardımcı olabilmek ve biyopsi gerekliliği açısından yol gösterebilmek için Amerikan Radyoloji Derneği'nin geliştirdiği sınıflama olan LI-RADS (Liver Imaging – Reporting and Data System) giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Bu sınıflama, sirotik hastalarda ve non-sirotik kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda yüksek doğruluk göstermektedir. Bu grup dışındaki hastalarda gelişen HSK, görüntülemelerde sirotik hastalar ile benzer özellikler gösterirken, tanı için doku biyopsisi önerilmektedir. LI-RADS-1 kesin benign iken, LI-RADS 5 kesin HSK olarak yorumlanmaktadır. LI-RADS 4 ve 5 lezyonlar HSK gibi tedavi edilmesi gerekirken, LI-RADS 2 ve 3 lezyonda ise kesin tanı için biyopsi önerilmektedir[89]. LI-RADS sınıflaması Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. LI-RADS sınıflandırması [75]

11C-choline ve 18F-FDG Pozitron Emisyon Tomografi (PET BT)'in tanı ve prognozdeki yeri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. PET BT'de HSK'lerin %40'ından azında tutulum görülmektedir. İyi diferansiye HSK'nın çoğunda tutulum olmadığı görülmüştür. Bu sebeple PET BT tutulumunun prognostik bir faktör olabileceği düşünülmektedir[90]. 11C-choline PET BT'nin iyi diferansiye HSK'da PET BT'ye göre daha iyi saptama oranı sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur[91]. Fakat BT ve MRG ile karşılaştırıldığında PET BT hala tanı için yetersiz kalmaktadır.

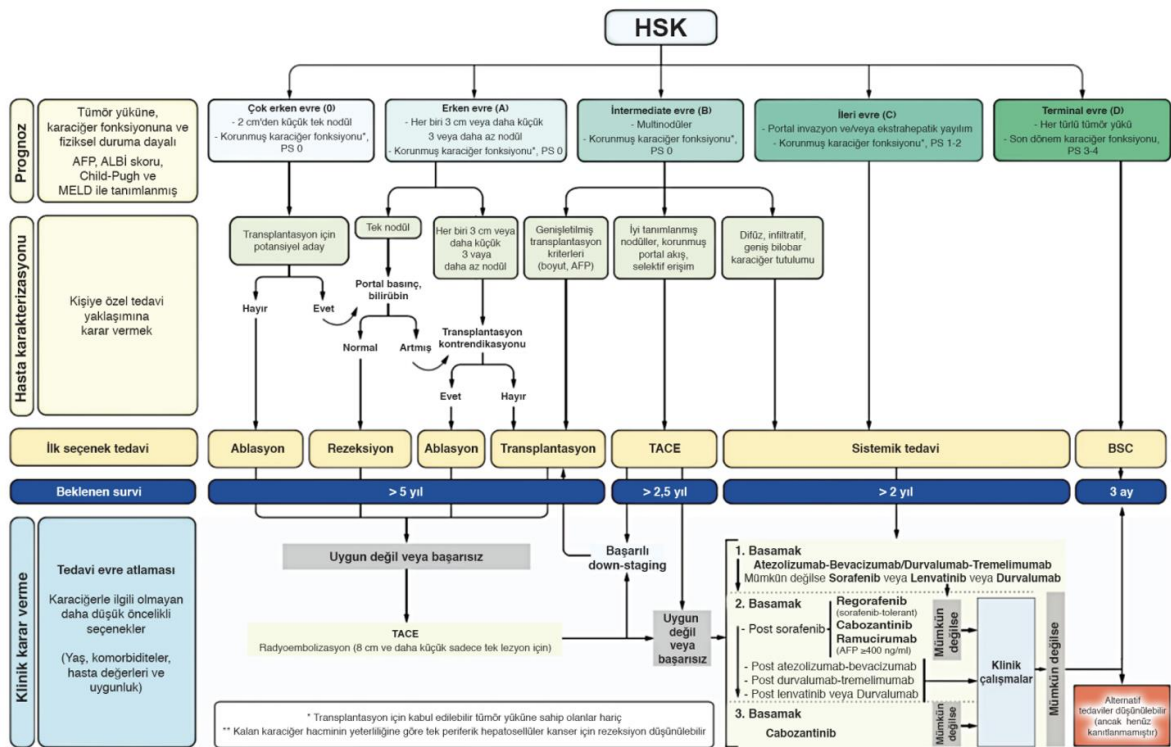
4.7.1. Patolojik Tanı

HSK tanısı için hala histopatolojik tanı altın standart olarak kabul edilmektedir[78]. Çoğu HSK tipik görüntüleme bulgularını gösterse de vakaların %10'u(1-2 cm olan lezyonların %30'u) atipik bulgular göstermektedir[13]. Bu hasta grubunda (özellikle LR-4 ve LR-M grubunda) klinik şüphenin olması durumunda biyopsi veya ikinci bir görüntüleme yöntemi önerilmektedir. Negatif biyopsi, HSK riskini ekarte ettirmemekle beraber, takipte boyut artışı olan, paterni değişen veya hala LR-5 olarak kategorize edilemeyen hastalarda ikinci bir biyopsi önerilmektedir[86]. Karaciğer biyopsisinin sensitivitesi %70-93 arasında değişmektedir. Fakat 2 cm'den küçük lezyonlarda bu oran %60'a kadar düşmektedir[92]. HSK için histolojik sınıflama ve kriterleri, WHO veya Uluslararası Hepatoselüler Neoplazi Grubu (ICGHN)'nun kriterlerine göre belirlenmiştir. ICGHN grubuna göre HSK için başlıca histolojik özellikleri stromal invazyon, artmış hücre dansitesi, intratümöral portal traktlar, bozulmuş arteriyel yapı, psödoglandüler patern, diffüz yağlı değişiklikler olarak belirlemiştir[93, 94]. Rezekte veya çıkarılmış dokularda patolojik evreleme, Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflamasına göre; derecelendirme ise iyi, orta ve kötü şeklinde yapılmaktadır[95]. Tanıyı desteklemek amacıyla glipican-3, ısı şok protein-70, glutamin sentetaz gibi immün histokimyasal belirteçler de kullanılabilir. Üç belirteçten ikisinin varlığı tanının spesifitesinin %100'e yakın arttırmaktadır[96, 97]. Biyopsi sonrası kanama, tümör ekimi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Eş eksenli(co-axial) iğne tekniği ile komplikasyon riskinde anlamlı bir düşüş sağlanmıştır[98].

4.8. Hepatoselüler Karsinomda Evreleme

Tanı aldıktan sonra tedavi planı yapılması için evreleme aşaması büyük önem arz etmektedir. HSK tanısı almış hastalarda diğer kanser türlerinin aksine yaşamı tehdit eden iki durum vardır.

Bunlardan biri kanser diğeri ise sirozdur. Diğer kanser türlerinde kullanılan TNM sınıflaması sadece tümör yükünü değerlendirdiği için HSK’de kullanışlı değildir ve birtakım kısıtlılıkları mevcuttur[99]. Mikrovasküler invazyonun değerlendirilebilmesi için patolojik tanı gerekmektedir fakat HSK tanıli hastaların sadece %20’sinin patolojik tanısı mevcuttur. TNM sınıflaması, karaciğer fonksiyonunu ve hastanın durumunu değerlendirmemektedir. Ayrıca, ileri evre hastalardaki prognostik değeri kısıtlıdır[78]. Onun yerine Barcelona Karaciğer Klinik Kanser (BCLC), İtalya Karaciğer Kanseri, Hong Kong Karaciğer Kanseri ve Çin Karaciğer Kanser Sistemleri gibi alternatif evreleme sistemleri ortaya çıkmıştır. Fakat hiçbirisi dünya çapında kesin kabul görmüş bir evreleme sistemi değildir. EASL ve AASLD kılavuzları ön planda BCLC evreleme sisteminin kullanılmasını önermektedir. Bu sınıflamada tümör yükü ile karaciğer fonksiyonu ve hastanın performansı da değerlendirilmektedir. İlk olarak 1999 yılında oluşturulan sistem son olarak 2022 yılında güncellenmiştir. AFP, Albümin-Bilirubin oranı (ALBI), Child-Pugh skoru ve Son Dönem Karaciğer Hastalığı modeli (MELD) skoru da prognoz tahminini iyileştirmek amacıyla sisteme eklenmiştir. Evre 0 erken evre olarak, Evre D ise terminal evre olarak değerlendirilmektedir[100].



Şekil 4.8. BCLC sınıflandırması [100]

Kitlenin boyutu >2 cm olanlar olası akciğer metastazı için kontrastsız toraks BT ile değerlendirilmelidir. Sensitivitesi düşük olduğundan dolayı Fluorodeoksi-glukoz PET BT’nin evreleme için kullanılması önerilmemektedir[75].

4.9. Hepatoselüler Karsinom Tedavisi

Güncel kılavuzlar, tedavinin BCLC sınıflamasına göre planlanmasını önermektedir. Bu sınıflamada hastalar; nodül sayısına, karaciğer fonksiyonuna, hastaların performansına, hastalık yayılımına göre 5 evrede incelenmektedir. Genel olarak erken evredeki hastalarda; rezeksiyon, transplantasyon ve lokal ablasyon gibi tedavi seçenekleri mevcutken, orta seviye hastalarda, trans-arteriyel kemoembolizasyon (TAKE), ileri evre hastalarda ise sistemik tedaviler önerilmektedir[75, 78, 100]. Bu tedavi yaklaşımları hastaların sağkalımını önemli ölçüde arttırmıştır. Child-Pugh skoru A olan ve kompanse sirotik hastalarda beklenen yaşam süresi erken evre için 36 ayken, ileri evre bir hasta için 6 ay olarak görülmüştür[74].

4.9.1. Cerrahi Yaklaşımlar

Cerrahi yaklaşım olarak karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır. Bu tedaviler HSK'nın temel tedavileri oluşturmaktadır. 5 yıllık sağkalım %70-80'lere kadar çıkabilmektedir. Rezeksiyon veya transplantasyon kararı; hastanın karaciğer fonksiyonuna, portal hipertansiyon varlığına, performans durumuna, tümörün özelliklerine (boyut, sayı, hepatik/portal ven invazyonu vb.) göre verilebilmektedir[74].

4.9.1.1. Rezeksiyon

Hepatik rezeksiyon, tümörün boyutundan bağımsız olarak, iyi performansa sahip, karaciğer fonksiyonlarını korunmuş olan, portal hipertansiyon bulguları olmayan (indirekt göstergeleri; varis varlığı, trombositopeni $<100.000/mm^3$ ve splenomegali), erken evre HSK'da (BCLC evre 0/A) birinci basamak tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır[101]. Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede Child-Pugh skoru, MELD skoru ve indosiyanin yeşil klirensi testi kullanılabilmektedir[78]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ALBI skorunun da bu değerlendirmede kullanılabileceğini göstermektedir[102, 103]. Tümör boyutu <2 cm olsa bile, rezeksiyon sonrası rekürrens hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir[104]. Tümör diferansiyasyonu, multifokalite, mikrovasküler invazyon varlığı, tümör boyutu veya yükü rezeksiyon sonrası nüksü etkileyen önemli faktörlerdir[105]. 2 cm'lik cerrahi sınır ile yapılan rezeksiyonlarda rekürrensin anlamlı bir şekilde daha az olduğu gösterilmiştir[106]. Neoadjuvan veya adjuvan tedavilerin rekürrensi azalttığı henüz herhangi bir çalışmada gösterilememiştir

[107-109]. Rezeksiyon sonrası nükslerin tedavisinde kurtarma nakli, ablasyon, TAKE ve sistemik tedaviler kullanılabilmektedir[110,111].

4.9.1.2. Transplantasyon

Rezeksiyon ve ablasyona uygun olmayan, sınırlı tümör yüküne sahip, Milan kriterlerini (≤ 5 cm tek nodül veya ≤ 3 cm olan 3 nodül olması ve makrovasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım olmaması) karşılayan hastalarda karaciğer transplantasyonu ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir[112]. Makrovasküler invazyon veya karaciğer dışı yayılım, yüksek rekürrens riski nedeniyle kontrendike durumlardır[75, 78]. 5-10 yıllık sağkalım oranları %50-70 iken, 5 yıllık rekürrens oranı ise %10-15 civarındadır[113]. Hastalık progresyonundan dolayı nakil listesindeki hastalar, nakil olamadan listeden çıkmak zorunda kalmaktadır. Bu nedenle seçilmiş hastalarda Milan kriterleri dışında da karaciğer nakli gerçekleştirilmektedir[114-116]. Nakil sırasında hastalık progresyonunu yavaşlatmak amacıyla yapılan neoadjuvan tedaviler veya nakil için uygun kriterleri karşılayamayan hastaları uygun hale getirmek için başta arteriyel embolizasyon/ ablasyon olmak üzere birtakım tedaviler verilebilmektedir. Neoadjuvan tedaviye iyi yanıt, hastaların bekleme listesinden çıkmasını hem de nakil sonrası rekürrensi azaltmaktadır[117, 118]. Nakil öncesi AFP düzeyinin de nakil sonrası rekürrensi öngörmede bağımsız bir gösterge olduğu gösterilmiştir[119]. Şu ana kadar nakil sonrası verilen adjuvan tedavilerin faydasını gösteren bir çalışma ortaya konulamamıştır[120]. Günümüzde donör sayısının azlığı karaciğer transplantasyonunun önündeki en önemli engel olarak göze çarpmaktadır.

4.9.2. Ablasyon

Termal ablasyon, cerrahi için uygun olmayan erken evre HSK'da (BCLC evre 0/A) önerilmektedir [75,78,121]. Rezeksiyon ile karşılaştırıldığında ablasyon ile daha az komplikasyon görülmekle beraber, büyük tümörleri kontrol altına almak daha zordur [122]. <2 cm'lik nodüllerde sağkalım açısından radyofrekans ablasyon (RFA) ile rezeksiyon benzer etkinlikte görülmekle beraber, ablasyon rezeksiyona göre maliyet etkin görülmektedir[123-125]. Bu sebeple <2 cm nodüllerde AASLD, EASL ve Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL) tarafından ilk basamak tedavide termal ablasyon önerilmektedir[75, 78,

121]. Radyofrekans ablasyonun yanı sıra mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon ve etanol enjeksiyonu gibi ablasyon seçenekleri de bulunmaktadır.

4.9.3. İntraarteriyel tedaviler

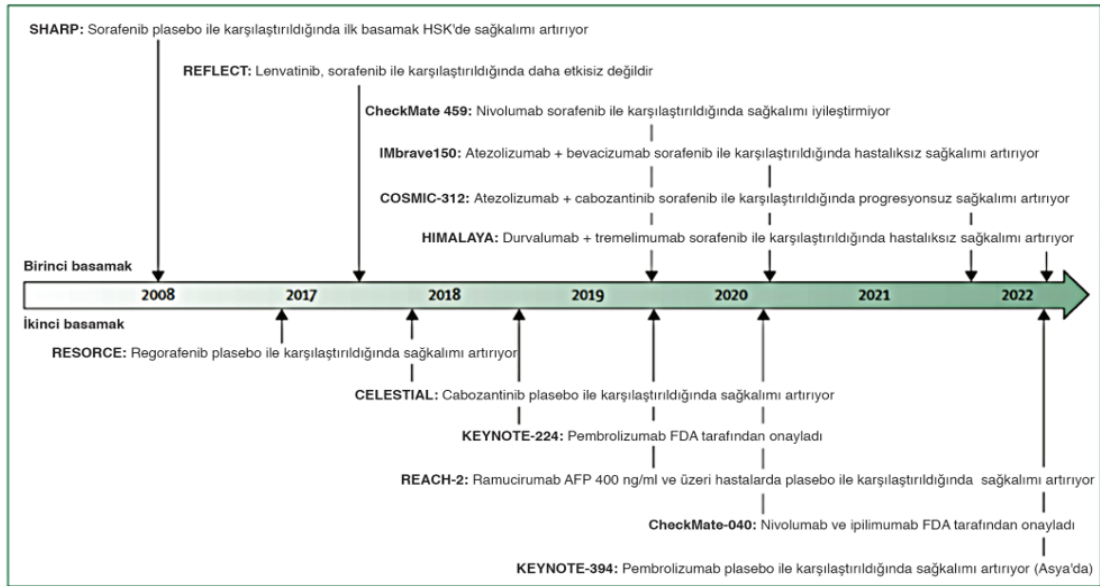
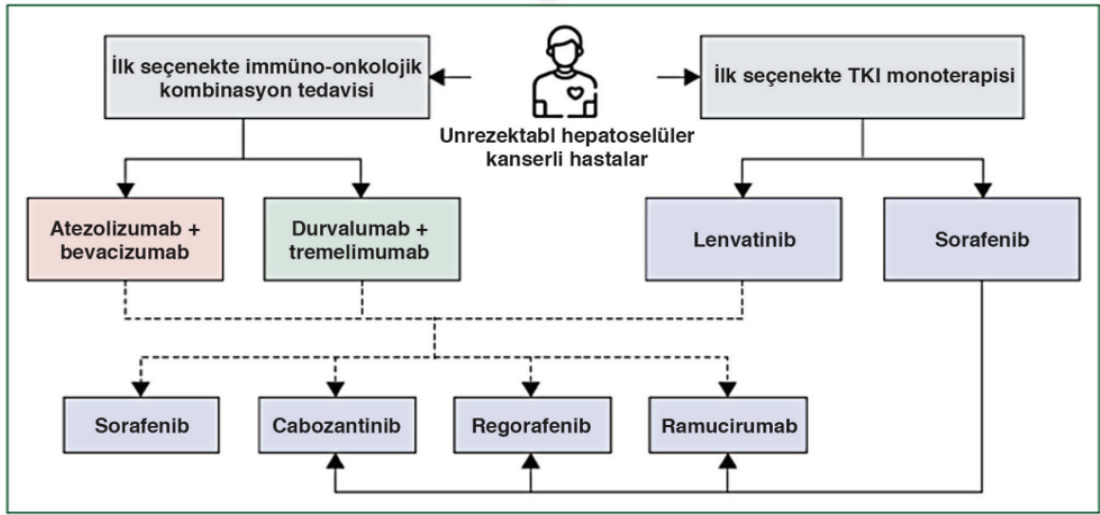
HSK, hipervasküler bir yapıdadır ve hepatik arterden beslenir. Bu sebeple orta evre hastalarda (BCLC evre B) intraarteriyel tedaviler ana tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Bu tedavi, tedavinin arterin içine direk verilmesi ile uygulanabilmektedir. Trans-arteriyel bland embolizasyon (TAE), TAKE ve trans-arteriyel radyoembolizasyon (TARE) yapılabilir [16]. TAKE, dekompanse karaciğer hastalarında, ileri evre karaciğer/böbrek yetmezliği, makroskobik vasküler invazyonu veya karaciğer dışı yayılımı olan hastalarda kullanılmamalıdır [78]. TAKE'nin sistemik ilaçlarla (sorafenib, brivanib) kombine verilmesinin sağkalım arttırmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [126, 127].

TARE ise erken evre HSK'da (BCLC 0/A) ablasyon, rezeksiyon ve transplantasyona yanıt vermeyen veya tedavi edilemeyen 8 cm'nin altında soliter tümörü olan hastalarda kullanılmaktadır[128]. TARE veya seçici internal radyasyon tedavisi (SIRT), BCLC-A evresindeki hastalarda transplantasyon öncesi köprüleme amacıyla kullanılmaktadır. TARE/SIRT tedavisinin, BCLC-B evre hastalarda TAKE ile, BCLC-C evre hastalarda sorafenib ile karşılaştırmalı çalışmaları yapılmış olup, iyi güvenlik profili ve lokal tümör kontrolüne rağmen sağkalım açısından faydası gösterilememiştir[129, 130].

4.9.4. Sistemik Tedaviler

Sistemik tedaviler, ileri evre HSK'da (BCLC-C) veya intraarteriyel tedavi sonrası progresyon görülen orta evre HSK'da (BCLC-B) önerilmektedir. Plaseboya karşı sorafenib tedavisinin incelendiği SHARP çalışmasında sorafenib grubunda ortalama sağkalım süresi daha uzun bulunmuş[131] (10,7 ay-7,9 ay). Sorafenib, HSK'da ileri evre tedavide Amerikan İlaç Ajansı (FDA) onayı almış ilk sistemik tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Takibinde erlotinib, brivanib, sunitinib, linifanib, everolimus, doksorubisin ve daha birçok ilaçla tedavi çalışmaları yapılmış fakat plaseboya göre sağkalımda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır[132-136]. Bir diğer tedavi seçeneği olan lenvatinibin sorafenib ile karşılaştırıldığı çalışmada sağkalım üzerindeki etkisi benzer olarak görülmüş olup, lenvatinib kolunda hipertansiyon, kilo

kaybı ve palmar plantar eritrodistezi daha sık görülmüştür. Lenvatinib 2018 yılında HSK tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır[137]. Bir diğer ilaç regorafenib -multipl kinaz inhibitörü- sorafenib tedavisi altında hastalığı ilerleyen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında daha uzun sağkalım göstermiştir ve 2.basamak tedavi için FDA onayı almıştır[138]. 2.basamak tedavi için kabozantib ve ramucirumab ilaçlarının da benzer etkinlikte olduğu görülmüştür.[139, 140]. Daha sonra yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavilerinin daha faydalı olduğunu gösteren çalışmalar ortaya çıkmıştır. Atezolizumab/bevasizumab kombinasyon tedavisinin sorafenib tedavisine göre ortalama sağkalım ve rekürrensiz sağkalım açısından anlamlı bir şekilde faydalı olduğu gösterilmiştir[141]. Güncel kılavuzlarda bu kombinasyon tedavisi ileri evre HSK'da ilk basamak tedavi olarak yer almaktadır[75, 142-144]. Bevasizumab tedavisinin artmış varis kanama riski nedeni ile tedavi öncesinde özofagoduodenoskopi ve varis tedavisi önerilmektedir. Bir diğer kombinasyon tremelimumab (CTLA-4 inhibitörü) ve durvalumab (PDL-1 inhibitör) tedavisi de sorafenibe göre sağkalımda üstün bulunmuştur. Tremelimumab/durvalumab tedavisinin bevasizumab tedavisine üstünlüğü ise bu tedavi öncesi özofagoduodenoskopi yapılması gerekmemesidir[145]. Mevcut tedaviler ile şu aşamada dekompanse siroz hastalarında yeteri kadar çalışma yapılmamıştır. Atezolizumab-bevasizumab kombinasyon tedavisinin Child Pugh A ve B skorundaki hastalar arasında güvenlik açısından farklı olmadığı gösterilmiştir[146].



Şekil 4.9. Sistemik tedaviler ve çalışmaların kronolojik sıralaması[16]

4.10. Hepatoselüler Karsinomda Yanıt Değerlendirmesi

HSK'da yanıt değerlendirme BT/MRG ile yapılırken, “Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST)” değerlendirilmede kullanılmaktadır. Tüm hedef lezyonlarda arteriyel fazda hiç kontrastlanma olmaması tam yanıtı, arteriyel fazda kontrastlanan boyutların toplamının %30'dan fazla gerilemesi kısmi yanıtı, tüm lezyonların %20'den fazla kontrastlanması ise progresif hastalığı göstermektedir[147].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Amacı: Çalışmamızda karaciğer rezeksiyonu/karaciğer nakli yapılan ve hepatoselüler karsinom tanısı alan hastalarda sağkalımı etkileyecek faktörlerin incelenmesi ve güncel literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında karaciğer rezeksiyonu veya nakli yapılan hepatoselüler karsinom tanısı almış, başka ek malignitesi olmayan, 18 yaş üstü 149 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Çalışma retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Dahil edilme kriterleri şunlardır;

- Karaciğer rezeksiyonu veya nakli Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmak
- 18 yaş üzerinde olmak
- Ek malignitesi olmamak

Dışlama Kriterleri: Karaciğer rezeksiyonu veya nakli başka bir klinikte yapılan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Hastaların takip dosyalarından ve hastane elektronik sistemi Avicenna'dan elde edilen veriler çalışmada kullanıldı.

HSK tanısı almış hastaların sağkalımını etkileyen faktörler incelendi. Yaş, cinsiyet, karaciğer nakil etyolojisi, nakil öncesinde Child Pugh skoru ve MELD, MELD-Na ve MELD 3.0 skorları, nakil öncesi diyabetes mellitus varlığı, metformin, sigara, alkol kullanma öyküleri, nakil öncesi vücut kitle indeksi ölçümü, görüntülemelerde (BT/MRG) lezyon sayısı, boyutu, siroz ve steatoz varlığı, tümör diferansiyasyonu, mikrovasküler/makrovasküler/kapsül invazyon varlığı, tümör tomurcuklanması varlığı, karaciğer nakil tipi, (canlı, kadavra nakli) nüks varlığı, tanı öncesi veya sonrası verilen tedavi şekilleri (TARE/TAKE/RF/KT vb.), tedavi sonrası exitus durumu incelenmiştir.

İstatistik Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin yaşayan hastalar ile exitus gelişen hastalar arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sağkalım incelemelerinde; Kaplan Meier sağkalım analizi ve bağımsız gruplar arasındaki sağkalımların farklılıklarını incelemek için log-rank yöntemi kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.



6. BULGULAR

Tablo 6.1. Hasta özellikleri

	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	
İşlem yaşı	60.51 $\pm$ 9.62 61 (23-80)	
Takip süresi (ay)	37.72 $\pm$ 42.94 24 (0-204)	
	n	%
Cinsiyet		
Erkek	105	70,5
Kadın	44	29,5
Tanı		
HBV	74	49,7
HCV	24	16,1
HBV+HCV	8	5,4
HBV+HDV	2	1,3
Kriptojenik	32	21,5
Otoimmün hepatit	1	0,7
Alkol	1	0,7
MASH	7	4,7
Diyabet varlığı		
Yok	100	67,1
Var	49	32,9
Metformin kullanımı		
Yok	121	81,2
Var	28	18,8
Siroz varlığı		
Yok	36	24,2
Var	113	75,8
Sigara kullanımı (n=64)		
Yok	36	56,3
Var	28	43,7
Alkol kullanımı (n=63)		
Yok	58	92,1
Var	5	7,9
Steatoz varlığı (n=44)		
Yok	14	31,8
Var	30	68,2

Çalışmaya 149 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $60,51 \pm 9,62$ yıl olup minimum hasta yaşı 23, maksimum hasta yaşı 80 yaş olarak görüldü. Hastaların takip süresi ortalaması $37,72 \pm 42,94$ ay olarak görüldü.

Hastaların %70,5'ini erkek hastalar oluştururken, hastaların %49,7'sinde HBV tanısı mevcuttu. Hastaların %32,9'unda DM tanısı mevcutken, %18,8'inde metformin kullanımı görülmekteydi. Hastaların patolojik olarak %75,8'inde siroz, %68,2'sinde steatoz saptandı.

Hastaların %43,8'inde sigara, %7,9'unda alkol kullanımı görüldü.

Tablo 6.2. Hastaların işlem öncesi MELD, MELD-Na, MELD 3.0, CHILD skorları ve AFP, Ca 19-9 düzeyleri

	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	
MELD (n=148)	9,77 $\pm$ 3,40 9 (6-23)	
MELD-Na (n=147)	10,11 $\pm$ 4,18 9 (6-26)	
MELD 3.0 (n=147)	10,41 $\pm$ 4,33 9 (6-25)	
AFP (n=142)	12,67 (1,21-60500.0)	
Ca19-9 (n=122)	22.36 (0.80-5935.0)	
	n	%
Child Pugh skoru (n=148)		
A (5-6)	106	71,6
B (7-9)	38	25,7
C ($\geq$ 10)	4	2,7
AFP (n=142)		
<400	122	85,9
>400	20	14,1

Hastaların %71,6'sının Child skoru A ve %85,9'unun AFP değeri <400 ng/ml olarak bulundu.

Tablo 6.3. Hastaların nakil, nüks ve sağkalım özellikleri

	n	%
Cerrahi Rezeksiyon		
Yok	39	26,2
Var	110	73,8
Karaciğer transplantasyonu		
Yok	110	73,8
Var	39	26,2
Nakil tipi (n=39)		
Kadavra	9	23,1
Canlı	30	76,9
Nüks		
Yok	106	71,1
Var	43	28,9
Exitus durumu		
Sağ	30	20,1
Exitus	119	79,9

Hastaların %73,8'ine cerrahi rezeksiyon, %26,2'sine karaciğer transplantasyonu yapıldı. Transplantasyon yapılan hastaların %76,9'u canlı donörden transplantasyon yapıldı. Takiplerde hastaların %28,9'unda nüks saptanırken, %79,9'u exitus gelişti.

Tablo 6.4. Hastaların görüntüleme bulguları

	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
MRG/BT Ana tümör boyutu (mm) (n=120)	40,45±28,88 30 (4-140)	
MRG/BT Toplam tümör boyutu (mm) (n=120)	47,50±31,85 35 (4-164)	
MRG/BT Tümör sayısı (n=120)	1,59±1,20 1 (1-6)	
FDG-PET BT tutulumu (SUVMAX) (n=58)	8,05±5,89 6 (3,4-34,3)	
	n	%
MRG/BT (n=120)		
MRG	45	37,5
BT	75	62,5
Lob (n=120)		
Sağ	84	70,0
Sol	22	18,3
Bilateral	14	11,7
Tümör sayısı (n=120)		
Tekli	87	72,5
Çoklu	33	27,5
Radyolojik tümör sayısı		
1	87	72,5
2-3	22	18,3
4 ve üzeri	11	9,2
FDG-PET tutulumu (n=58)		
Yok	25	43,1
Var	33	56,9
Perihepatik lenf nodu invazyonu (n=119)		
Yok	48	40,3
Var	71	59,7
Venöz invazyon (n=119)		
Yok	102	85,7
Var	17	14,3
Venöz tutulum (n=17)		
Ana portal ven	4	23,5
Sağ ve Sol portal ven	7	41,2
Portal ven lateral dalları	1	5,9
Hepatik ven, vena kava inferior	5	29,4

Hastaların toplam tümör boyutu ortalaması $40,45 \pm 28,88$ mm, toplam tümör boyutu ortalaması $47,50 \pm 31,85$ mm olarak ölçüldü. Hastaların %37,5'i MRG, %62,5'i ise BT ile değerlendirildi. Kitlelerin %70'inin sağ lobda olduğu görüldü. Hastaların radyolojik açıdan %72,5'inde tek tümör görüldü. 58 hasta PET BT ile değerlendirilmiş olup, bu hastaların %56,9'unda tutulum görüldü. Hastaların %59,7'sinde perihepatik lenf nodu, %14,3'ünde portal ven invazyonu saptandı.

Tablo 6.5. Hastaların patolojik bulguları

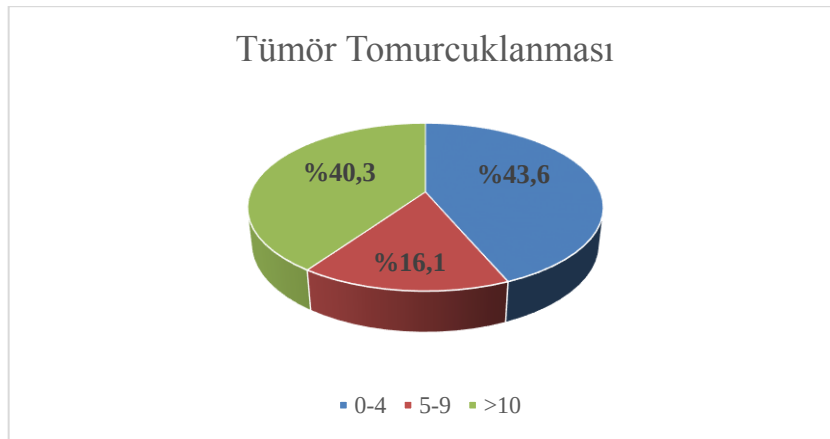
	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	
Patolojik tümör sayısı	1,50 $\pm$ 1,04 1 (1-6)	
	n	%
Patolojik tümör sayısı		
1	111	74,5
2-3	25	16,8
4 ve üzeri	13	8,7
Tümör diferansiyasyonu		
İyi	34	22,8
Orta	108	72,5
Kötü	7	4,7
Makrovasküler invazyon		
Yok	133	89,3
Var	16	10,7
Mikrovasküler invazyon		
Yok	103	69,1
Var	46	30,9
Lenf nodu invazyonu		
Yok	109	73,2
Var	40	26,8
Kapsül invazyonu		
Yok	103	69,1
Var	46	30,9
Tümör tomurcuklanması sayısı		
Evre 1 (0-4 tomurcuk)	65	43,6
Evre 2 (5-9 tomurcuk)	24	16,1
Evre 3 (>10 tomurcuk)	60	40,3
Tümör tomurcuklanmasının varlığı		
Yok	43	28,9
Var	106	71,1

Tablo 6.5. (Devamı) Hastaların patolojik bulguları

	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	
Radyofrekans ablasyon		
Yok	137	91,9
Var	12	8,1
Alkol enjeksiyonu		
Yok	147	98,7
Var	2	1,3
TAKE		
Yok	142	95,3
Var	7	4,7
TARE		
Yok	146	98,0
Var	3	2,0
Downstaging işlemine yanıt (n=24)		
Tam yanıt	10	41,7
Regresyon	6	25,0
Stabil	3	12,5
Progresyon	5	20,8

Hastaların patolojik olarak %74,5’inde tek tümör saptandı. %72,5’inin tümör diferansiyasyonu “orta diferansiye” olarak görüldü. Hastaların %10,7’sinde makrovasküler invazyon, %30,9’unda mikrovasküler invazyon, %26,8’inde lenf nodu invazyonu ve %30,9’unda kapsül invazyonu saptandı. Hastaların %71,1’inde tümör tomurcuklanması saptanırken, %43,6’sında tümör tomurcuklanması evre 1 olarak görüldü.

Hastaların %8,1’ine RF ablasyon, %1,3’üne Alkol enjeksiyonu, %4,7’sine TAKE, %22’sine TARE yapıldı. Yüzde 41,7’sinde bu işlemlere tam yanıt görüldü.

**Grafik 6.1. Hastalarda tümör tomurcuklanması oranları**

Tablo 6.6. Yaşayan ve exitus gelişen hastaların karşılaştırmaları

	Yaşayan (n=30)		Exitus (n=119)		Test istatistiği	p değeri
	Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)		Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)			
İşlem yaşı	57,30±8,93 57 (23-73)		61,31±9,65 62 (26-80)		U=1299,0	0,021^b
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek	18	60,0	87	73,1	χ^2 =1,979	0,160 ^c
Kadın	12	40,0	32	26,9		
Tanı						
HBV	17	56,7	57	47,9	-	Sayı az olması sebebiyle değerlendirilemedi.
HCV	4	13,3	20	16,8		
HBV+HCV	0	0	8	6,7		
HBV+HDV	0	0	2	1,7		
Kriptojenik	6	20,0	26	21,8		
Otoimmün hepatit	1	3,3	0	0		
Alkol	1	3,3	0	0		
MASH	1	3,3	6	5,0		
Diyabet varlığı						
Yok	16	53,3	84	70,6	χ^2 =3,232	0,072 ^c
Var	14	46,7	35	29,4		
Metformin kullanımı						
Yok	23	76,7	98	82,4	χ^2 =0,508	0,476 ^c
Var	7	23,3	21	17,6		
Siroz varlığı						
Yok	9	30,0	27	22,7	χ^2 =0,699	0,403 ^c
Var	21	70,0	92	77,3		
Sigara kullanımı(n=64)						
Yok	12	66,7	24	52,2	χ^2 =1,104	0,293 ^c
Var	6	33,3	22	47,8		
Alkol kullanımı(n=63)						
Yok	16	94,1	42	91,3	χ^2 =0,134	1,000 ^c
Var	1	5,9	4	8,7		
Steatoz varlığı (n=44)						
Yok	3	42,9	11	29,7	χ^2 =0,468	0,662 ^c
Var	4	57,1	26	70,3		

b: Mann Whitney U test

c: : Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Yaşayan hastalar ile exitus olan hastaların yaşları arasında fark saptandı ($p < 0,05$). Exitus gelişen hastaların yaşları daha yüksek bulundu. Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların cinsiyet dağılımları, diyabet, siroz, steatoz varlığı, metformin, sigara, alkol kullanımı arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6.7. Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların skorlarının karşılaştırılması karşılaştırmaları

	Yaşayan		Exitus		Test istatistiği	p değeri
	Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)		Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)			
MELD	10,26±4,20 9 (6-22)		9,64±3,17 9 (6-23)		U=1760,5	0,963 ^b
MELD-Na	10,70±4,94 9 (6-23)		9.96±3.97 9 (6-26)		U=1742,5	0,951 ^b
MELD 3.0	11,17±5,10 8,5 (6-24)		10.21±4.11 9 (6-25)		U=1690,5	0,754 ^b
AFP	4,41 (1,47-1456,0)		21.41 (1.21-60500)		U=1157,5	0,009 ^b
Ca19-9	19,8 (0,8-565,5)		24,1 (0,8-5935,0)		U=1180,5	0,529 ^c
	n	%	n	%		
AFP düzeyi						
<400	28	93,3	94	83,9	χ^2 =1,730	0,247 ^c
>400	2	6,7	18	16,1		
CHILD Pugh skoru						
A (5-6)	22	73,3	84	71,2	χ^2 =0,510	0,849 ^c
B (7-9)	8	26,7	30	25,4		
C (≥10)	0	0	4	3,4		

b: Mann Whitney U test

c: : Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların MELD, MELD-Na, MELD 3.0 ve Child-Pugh skorları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların AFP düzeyleri arasında fark saptandı ($p < 0,01$). Exitus gelişen hastaların AFP düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu hastaların AFP düzeyleri 400 ng/ml'ye göre iki gruba ayrıldığı, bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların Ca19-9 değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6.8. Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların operasyon türlerine ve nükse göre karşılaştırmaları

	Yaşayan		Exitus		Test istatistiği	p değeri
	Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)		Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)			
	n	%	n	%		
Cerrahi rezeksiyon						
Yok	17	56,7	22	18,5	χ^2 =18,074	<0,001 ^c
Var	13	43,3	97	81,5		
Karaciğer transplantasyonu						
Yok	13	43,3	97	81,5	χ^2 =18,074	<0,001 ^c
Var	17	56,7	22	18,5		
Nakil tipi						
Kadavra	3	17,6	6	27,3	χ^2 =0,501	0,704 ^c
Canlı	14	82,4	16	72,7		
Nüks						
Yok	25	83,3	81	68,1	χ^2 =2,720	0,099 ^c
Var	5	16,7	38	31,9		

c: : Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların cerrahi rezeksiyon oranları arasında fark saptandı ($p < 0,001$). Exitus gelişen hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılma oranı yaşayan hastalara göre daha fazla bulundu. Sağ hastalarla exitus gelişen hastaların karaciğer nakli oranları arasında fark saptandı ($p < 0,001$). Exitus gelişen hastalarda karaciğer nakli yapılma oranı yaşayan hastalara göre daha düşük bulundu.

Karaciğer nakli yapılan hastalarda yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların nakil tipinin kadavra/canlı olma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların nüks oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6.9. Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların görüntüleme bulgularının karşılaştırmaları

	Yaşayan		Exitus		Test istatistiği	p değeri
	Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)		Mod ± SD Ortanca (Min-Maks)			
MRG/BT Ana tümör boyutu(mm) (n=120)	29,07±20,19 27 (4-120)		44,08±30,34 30 (10-140)		U=969,0	0,031^b
MRG/BT Toplam tümör boyutu(mm) (n=120)	34,01±21,20 30 (4-120)		51,79±33,53 40 (10-164)		U=935,5	0,018^b
MRG/BT Tümör sayısı (n=120)	1 (1-5)		1 (1-6)		U=1270,5	0,702 ^b
PET BT tutulumu (SUVMAX)	5,30±1.52 5 (3,9-8,0)		8,66±6,33 6,3 (3,4-34,3)		U=45,0	0,098 ^b
	n	%	n	%		
MRG/BT (n=120)						
MRG	12	41,4	33	36,3	χ^2 =0,246	0,620 ^c
BT	17	58,6	58	63,7		
Lob (n=120)						
Sağ	24	82,8	60	65,9	χ^2 =3,533	0,171 ^c
Sol	4	13,8	18	19,8		
Bilateral	1	3,4	13	14,3		
Tümör sayısı (n=120)						
Tekli	20	69,0	67	73,6	χ^2 =0,240	0,624 ^c
Çoklu	9	31,0	24	26,4		
Radyolojik tümör sayısı						
1	20	69,0	67	73,6	χ^2 =3,216	0,200 ^c
2-3	8	27,6	14	15,4		
4 ve üzeri	1	3,4	10	11,0		
FDG-PET tutulumu (SUVmax) (n=58)						
Yok	7	53,8	18	40,0	χ^2 =0,788	0,375 ^c
Var	6	46,2	27	60,0		
Perihepatik lenf nodu invazyonu (n=119)						
Yok	12	41,4	36	40,0	χ^2 =0,017	0,895 ^c
Var	17	58,6	54	60,0		
Portal ven invazyonu (n=119)						
Yok	28	96,6	74	82,2	χ^2 =3,678	0,068 ^c
Var	1	3,4	16	17,8		
Venöz tutulum (n=17)						
Ana portal ven	0	0	4	25,0	-	-
Sağ ve sol portal ven	1	100	6	37,5		
Portal ven lateral dalları	0	0	1	6,2		
Hepatik ven, Vena kava inferior	0	0	5	31,3		

b: Mann Whitney U test

c: : Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların, radyolojik olarak hem ana hem de toplam tümör boyutları arasında fark saptandı ($p<0,05$). Exitus gelişen hastaların ana ve toplam tümör boyutları yaşayan hastalara göre daha büyük bulundu.

Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların MRG/BT ile değerlendirilme oranları, kitlenin lokalizasyonu, tümör sayıları, tekli/çoklu olma durumu arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların PET BT tutulumları, radyolojik görüntülerde perihepatik lenf nodu ve portal ven invazyonu arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6.10. Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların patolojik bulgularının karşılaştırmaları

	Yaşayan		Exitus		Test istatistiği	p değeri
	Mod ± SD Ortanca (Min-Max)		Mod ± SD Ortanca (Min-Max)			
Patolojik tümör sayısı	1 (1-5)		1 (1-6)		U=16625	0,448 ^b
	n	%	n	%		
Patolojik tümör sayısı						
1	21	70,0	90	75,6	χ^2 =3,083	0,214 ^c
2-3	4	13,3	21	17,6		
4 ve üzeri	5	16,7	8	6,7		
Tümör diferansiyasyonu						
İyi	13	43,3	21	17,6	χ^2 =12,629	0,002 ^c
Orta	14	46,7	94	79		
Kötü	3	10,0	4	3.4		
Makrovasküler invazyon						
Yok	29	96,7	104	87,4	χ^2 =2,149	0,196 ^c
Var	1	3,3	15	12,6		
Mikrovasküler invazyon						
Yok	24	80	79	66,4	χ^2 =2,081	0,149 ^c
Var	6	20	40	33,6		
Lenf nodu invazyonu						
Yok	27	90,0	82	68,9	χ^2 =5,428	0,020 ^c
Var	3	10,0	37	31,1		
Kapsül invazyonu						
Yok	27	90,0	76	63,9	χ^2 =7,668	0,006 ^c
Var	3	10,0	43	36,1		
Tümör tomurcuklanması sayısı						
Evre 1 (0-4 tomurcuk)	14	46,7	51	42,9	χ^2 =2,540	0,281 ^c
Evre 2 (5-9 tomurcuk)	2	6,7	22	18,5		
Evre 3 (>10 tomurcuk)	14	46,7	46	38,7		

Tablo 6.10. (Devamı) Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların patolojik bulgularının karşılaştırmaları

	Yaşayan		Exitus		Test istatistiği	p değeri
	Mod ± SD Ortanca (Min-Max)		Mod ± SD Ortanca (Min-Max)			
Tümör tomurcuklanması varlığı						
Yok	10	33,3	33	27,7	χ^2 =0,366	0,545 ^c
Var	20	66,7	86	72,3		
Radyofrekans Ablasyon						
Yok	27	90,0	110	92,4	χ^2 =0,192	0,708 ^c
Var	3	10,0	9	7,6		
Alkol enjeksiyonu						
Yok	30	100	117	98,3	χ^2 =0,511	1,000 ^c
Var	0	0	2	1,7		
TAKE						
Yok	30	100	112	94,1	χ^2 =1,852	0,345 ^c
Var	0	0	7	5,9		
TARE						
Yok	30	100	116	97,5	χ^2 =0,772	1,000 ^c
Var	0	0	3	2,5		

b: Mann Whitney U test

c: : Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların patolojik olarak; tümör sayıları ve makrovasküler/mikrovasküler invazyon görülmesi arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Fakat tümör diferansiyasyonları arasında anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,05$)

Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların lenf nodu invazyonu ve kapsül invazyonu görülme oranları arasında fark saptandı ($p < 0,05$). Exitus gelişen hastalarda lenf nodu invazyonu ve kapsül invazyonu görülme oranı daha fazla bulundu.

Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların tümör tomurcuklanmasının varlığı ve evresi arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Yaşayan hastalarla exitus gelişen hastaların RF ablasyon, alkol enjeksiyonu, TAKE ve TARE yapılma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6.11. Tümör tomurcuklanması evrelerinin makrovasküler, mikrovasküler, lenf nodu invazyonu, kapsül invazyonu ve tümör diferansiyasyonları ile karşılaştırmaları

	Tümör Tomurcuklanması Evre 1		Tümör Tomurcuklanması Evre 2		Tümör Tomurcuklanması Evre 3		Test istatistiği	p değeri
	n	%	n	%	n	%		
Makrovasküler invazyon								
Yok	59	90,8	21	87,5	53	89,3	$\chi^2 = 0,286$	0,867 ^c
Var	6	9,2	3	12,5	7	11,7		
Mikrovasküler invazyon								
Yok	49	75,4	15	62,5	39	65,0	$\chi^2 = 2,165$	0,339 ^c
Var	16	24,6	9	37,5	21	35,0		
Lenf nodu invazyonu								
Yok	51	78,5	14	58,3	44	73,2	$\chi^2 = 3,618$	0,164 ^c
Var	14	21,5	10	41,7	16	26,7		
Kapsül invazyonu								
Yok	49	75,4	15	62,5	39	69,1	$\chi^2 = 2,165$	0,339 ^c
Var	16	24,6	9	37,5	21	30,9		
Tümör diferansiyasyonu								
İyi	21	32,3	3	12,5	10	16,7	$\chi^2 = 11,891$	0,018^c
Orta	43	66,2	21	87,5	44	73,3		
Kötü	1	1,5	0	0	6	10,0		

c: : Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Tümör tomurcuklanması evreleri ile hastaların makrovasküler/mikrovasküler invazyon, lenf nodu invazyonu ve kapsül invazyonu görülme oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tümör tomurcuklanması evreleri ile hastaların tümör diferansiyasyonları arasında fark saptandı ($p < 0,05$). Evre 1 tomurcuklanması olan hastaların, iyi diferansiye olma oranının evre 3 tomurcuklanma olan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. ($p = 0,027$)

Tablo 6.12. Tümör tomurcuklanmasının varlığı ile makrovasküler, mikrovasküler, lenf nodu, kapsül invazyonu ve tümör diferansiyasyonları karşılaştırmaları

	Tümör Tomurcuklanması Yok		Tümör Tomurcuklanması Var		Test istatistiği	p değeri
	n	%	n	%		
Makrovasküler invazyon						
Yok	39	90,7	94	88,7	$\chi^2 = 0,130$	1,00 ^c
Var	4	9,3	12	11,3		
Mikrovasküler invazyon						
Yok	36	83,7	67	63,2	$\chi^2 = 6,032$	0,014^c
Var	7	16,3	39	36,8		
Lenf nodu invazyonu						
Yok	34	79,1	75	70,8	$\chi^2 = 1,077$	0,299 ^c
Var	9	20,9	31	29,2		
Kapsül invazyonu						
Yok	35	81,4	68	64,2	$\chi^2 = 4,262$	0,039^c
Var	8	18,6	38	35,8		
Tümör diferansiyasyonu						
İyi	14	32,6	20	18,9	$\chi^2 = 5,564$	0,062 ^c
Orta	29	67,4	79	74,5		
Kötü	0	0	7	6,6		

c: : Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Tümör tomurcuklanması olan ve olmayan hastalarda, mikrovasküler invazyon ve kapsül invazyonu görülme oranları arasında fark saptandı ($p < 0,05$). Tümör tomurcuklanması olan hastalarda mikrovasküler invazyon ve kapsül invazyonu görülme oranı daha fazla bulundu.

Tümör tomurcuklanması olan ve olmayan hastalarda, makrovasküler invazyon, lenf nodu ve tümör diferansiyasyonu açısından fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 6.13. Hasta özelliklerine göre sağkalım karşılaştırması

		n (exitus)	Ortalama sağkalım ay (SE)	95% CI	Log Rank p değeri
Genel		149/119	51,41 (5,80)	40,03-62,80)	
Cinsiyet	Erkek	105/87	48,82 (6,44)	36,25 – 61,53	0,692
	Kadın	44/32	54,61 (10,93)	33,18 – 76,04)	
Diyabet varlığı	Yok	100/84	43,26 (6,05)	31,40 – 55,13	0,068
	Var	49/35	61,05 (10,31)	40,83 – 81,27	
Metformin kullanım	Yok	121/98	46,37 (5,63)	35,33 – 57,40	0,343
	Var	28/21	62,21 (13,75)	35,31 – 89,12	
Child-Pugh skoru	A	106/84	53,60 (6,71)	40,45 – 66,75	<0,001
	B	38/30	45,82 (10,09)	26,04 – 65,60	
	C	4/4	0	0-0	
AFP düzeyi	<400	122/94	54,89 (5,77)	43,57 – 66,20	0,001
	>400	20/18	28,10 (13,33)	1,96 – 54,23	
Cerrahi Rezeksiyon	Yok	39/22	82,53 (12,24)	58,54 – 106,52	<0,001
	Var	110/97	38,03 (5,20)	27,83 – 48,22	
Karaciğer transplantasyonu	Yok	110/97	38,03 (5,20)	27,83 – 48,22	<0,001
	Var	39/22	82,53 (12,24)	58,54 – 106,52	
Nakil tipi	Kadavra	9/9	81,33 (26,37)	29,63 – 133,03	0,857
	Canlı	30/16	83,02 (14,21)	55,15 – 110,89	
Nüks	Yok	106/81	49,65 (6,73)	36,46 – 62,84	0,462
	Var	43/38	52,51 (8,21)	36,41 – 68,60	
Kitlenin lokalizasyonu	Sağ	84/60	68,19 (8,73)	51,07-85,32)	0,008
	Sol	22/18	20,93 (4,84)	11,44 – 30,42	
	Bilateral	14/13	23,00 (7,09)	9,10 – 36,89	
Tümör sayısı	Tekli	87/67	58,44 (7,99)	42,78 – 74,11	0,652
	Çoklu	33/24	41,78 (8,70)	24,72-58,85	
Radyolojik tümör sayısı	1	87/67	58,44 (7,99)	42,78 – 74,11	0,489
	2-3	22/14	47,95 (12,16)	24,11 – 71,78	
	≥4	11/10	27,27 (8,10)	11,38 – 43,15	
Perihepatik lenf nodu invazyonu	Yok	48/36	56,17 (10,38)	35,82 – 76,53	0,884
	Var	71/54	54,73 (8,57)	37,91 – 71,54	
Portal ven invazyonu	Yok	102/74	63,08 (7,98)	47,43- 78,73	0,020
	Var	17/16	25,47 (9,5)	6,85- 44,09	
PET BT tutulumu	Yok	25/18	54,17 (14,30)	26,14 – 82,19	0,497
	Var	33/27	54,91 (8,98)	37,30 – 72,51	

Çalışmaya katılan toplam 149 hastadan 30'unun yaşadığı izlendi(%20,1). Hastaların genel sağkalım ortalaması 51,41(5,80) aydır. Kadınlarla erkekler arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$).

Diyabetik olmayanlarla olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$).

Metformin kullanımı olmayanlarla olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$).

Child-Pugh skoru açısından gruplar arasında sağkalım bakımından fark saptandı ($p<0,001$).

Child Pugh Skoru A – Child Pugh Skoru B $p=0,520$ $p<0,05$ fark yok

Child Pugh Skoru A – Child Pugh Skoru C $p=0,000$ $p<0,001$ fark var

Child Pugh Skoru B – Child Pugh Skoru C $p=0,000$ $p<0,001$ fark var

Child Pugh skoru C olan hastaların sağkalım süreleri hem A hem de B olanlara göre daha kısa bulundu ($p<0,001$). Child-Pugh skoru A olan B olan hastalar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$).

AFP değeri 400 ng/ml'den küçük olan hastalarla >400 ng/ml'den olan hastaların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p<0,01$). AFP değeri 400 ng/ml'den büyük olan hastalarda sağkalım süresi daha kısa bulundu.

Cerrahi rezeksiyon yapılmayan hastalarla yapılan hastaların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım süresi daha kısa bulundu.

Karaciğer nakli yapılmayan hastalarla yapılan hastaların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Karaciğer nakli yapılan hastalarda sağkalım süresi daha uzun bulundu. Nakil yapılan hastalarda kadavradan nakil yapılanlarla canlı donörden yapılan nakil arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$). Nüks gelişenlerle gelişmeyenler arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$).

Radyolojik görüntülemelerde kitle lokalizasyonu sağ, sol ve bilateral olan hastalar arasında sağkalım bakımından fark saptandı ($p<0,01$).

Sağ – Sol p=0,012 p<0,05 fark var
 Sağ – Bilateral p=0,021 p<0,05 fark var
 Sol – Bilateral p=0,887 p>0,05 fark yok

Radyolojik görüntülemelerde kitlenin lokalizasyonu sağda olan hastaların sağkalım süreleri hem sol hem de bilateral olanlara göre daha uzun bulundu (p<0,05). Kitle lokalizasyonu sol olan hastalar ile bilateral olan hastalar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı (p>0,05). Tümör sayısına göre hastalar arasında sağkalım açısından fark bulunmadı (p>0,05).

Radyolojik olarak perihepatik lenf nod invazyonu olmayanlarla olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı (p>0,05). Portal ven invazyonu olmayan hastalar ile olan hastaların sağkalım süreleri arasında fark saptandı (p<0,05). Portal ven invazyonu olan hastalarda sağkalım süresi daha kısa bulundu. PET BT’de 18 F-FDG tutulumuna göre hastalar tutulum var ve yok olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo 6.14. Hastaların histopatoloji bulgularına göre sağkalım karşılaştırması

		n (exitus)	Ortalama sağkalım ay (SE)	95% CI	Log Rank p değeri
Patolojik tümör sayısı	1	11/90	49,59 (6,54)	36,76 – 62,41	0,521
	2-3	25/21	44,79 (11,51)	22,22 – 67,36	
	≥4	13/8	72,90 (20,90)	31,93 – 113,88	
Tümör diferansiyasyonu	İyi	34/21	69,45 (13,78)	42,44 – 96,46	0,042
	Orta	108/94	41,57 (5,58)	30,64 – 52,51	
	Kötü	7/4	60,85 (24,07)	13,67 – 108,03	
Makrovasküler invazyon	Yok	133/104	54,38 (6,34)	41,95 – 66,81	0,076
	Var	16/15	26,31 (10,07)	6,56 – 46,06	
Mikrovasküler invazyon	Yok	103/79	57,95 (7,35)	43,55 – 72,36	0,048
	Var	46/40	32,28 (6,10)	20,32 – 44,24	
Lenf nodu invazyonu	Yok	109/82	58,45 (7,49)	43,79 – 73,11	0,083
	Var	40/37	32,67 (6,16)	20,59 – 44,75	
Kapsül invazyonu	Yok	103/76	61,33 (7,77)	46,09 – 76,58	0,009
	Var	46/43	30,47 (6,30)	18,12 – 42,82	
Tümör Tomurcuklanması evresi	0-4	65/51	55,74 (8,73)	38,62 – 72,85	0,188
	5-9	24/22	30,51 (8,01)	14,82 – 46,21	
	>10	60/46	50,18 (8,53)	33,46 – 66,89	
Tümör tomurcuklanması	Yok	43/33	61,02 (11,49)	38,45 – 83,54	0,272
	Var	106/86	44,72 (5,66)	33,62 – 55,83	

Patolojik tümör sayısına göre hastalar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$). Tümör diferansiyasyonu ve mikrovasküler invazyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Tümör diferansiyasyonu orta olan grubun, iyi ve kötü diferansiye gruba göre daha kısa sağkalımı oldu görüldü. ($p=0,042$) Ayrıca mikrovasküler invazyonu olan hastaların sağkalımının daha düşük olduğu tespit edildi. ($p=0,048$)

Makrovasküler ve lenf nodu invazyon olmayanlarla olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$). Kapsül invazyonu olmayan hastalarla olan hastaların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p<0,01$). Kapsül invazyonu olan hastalarda sağkalım süresi daha kısa bulundu.

Tümör tomurcuklanması evresine göre hastalar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$). Tümör tomurcuklanması olmayan hastalarla olan hastalar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$).

7. TARTIŞMA

Hepatoselüler karsinom, dünya genelinde hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak göze çarpmaktadır. Hepatoselüler karsinomda sağkalımı etkileyen faktörlerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda, kliniğimizde hepatoselüler karsinom tanısı alan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri incelemenin yanı sıra, daha önce farklı kanser türlerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilen tümör tomurcuklanmasının hepatoselüler karsinomdaki yerini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamıza kliniğimizde takip edilen 149 hastayı dahil ettik. Hastaların %70'ini diğer çalışmalara benzer şekilde erkek hastalar oluştururken, altta yatan neden olarak ülkemizin endemik bir ülke olduğu gözününe alındığında, HBV olduğu görüldü[148]. Erkek ve kadın hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Altta yatan etiyojinin sağkalım üzerindeki etkisi ise hasta sayısının azlığı nedeniyle değerlendirilemedi.

Hastalarda DM varlığının HSK riskini arttırdığı daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir[149, 150] Çalışmalar büyük ölçüde diyabetin, cerrahi olan veya olmayan hastalarda sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermektedir[68, 151, 152]. Ancak kimi çalışmalar, diyabetin etkisinin hasta grupları arasında farklılık olduğunu göstermiştir. Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada küratif tedavi sonrasında tümör boyutu < 5 cm olan hastalarda diyabetin sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilirken, >5 cm tümör boyutu olan hastalarda sağkalım açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır[153]. Ho ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada DM'nin Milan kriterlerini karşılayan ve ECOG 0 olan hastalarda sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir[154]. Bizim çalışmamızda ise DM veya metformin kullanımı olan/olmayan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

HSK için bilinen en önemli risk faktörlerinden biri siroz varlığı olmakla beraber sirotik hastalarda HSK en önemli mortalite sebebidir. Daha önce yapılan çalışmalarda sirotik hastalarda, siroz olmayan hastalara göre HSK gelişme riski daha yüksek bulunmuştur[155]. Sirotik hastaların her yıl %1-6'sı HSK nedeniyle hayatını kaybetmektedir[156]. Bizim çalışmamızda da hastaların %75.8'inde siroz mevcuttu. Sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmamakla beraber, sirotik olmayan hastaların sağkalımı 58,39 ay, sirotik hastaların ise sağkalımı 45,73 ay olarak görüldü.

HSK tanıli hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için geliştirilen Child Pugh skorunun sağkalım üzerindeki etkisini inceledik. Güncel literatür ile benzer şekilde çalışmamızda da Child Pugh Skoru A olan grubu hastaların sağkalımı 53,6 ayken, Child Pugh Skoru B olan grubunun sağkalımı 45,8 ay olarak görüldü. Child Pugh Skoru C olan grubu hastaların operasyon sonrası erken dönemde hayatını kaybettiği görüldü.

AFP, önceki kılavuzlarda HSK tanı kriteri olarak değerlendirilmekteydi. AFP düzeyinin >400 ng/ml olması bir eşik değer olarak kabul edilmekteydi. Fakat kolanjiokarsinom, mide kanseri gibi kanser türlerinde de AFP düzeyinin yüksek olması ve aynı zamanda HSK'sı olan hastaların %40'ında AFP'nin normal olarak görülmesi nedeniyle güncel kılavuzlarda HSK tanısında tek başına kullanılması önerilmemektedir[75]. AFP düzeyi, HSK tanısı almış hastalarda hastalık progresyonunu değerlendirirken kullanılan bir biyobelirteçtir. Takiplerde artan AFP düzeyi prognozun kötü olabileceğini göstermektedir. Fakat yapılan çalışmalarda AFP için belirli bir eşik değer belirlenememiştir[157, 158] Biz de, çalışmamızı daha önceki literatür çalışmalarını da göz önüne alarak sağkalım açısından değerlendirdiğimizde, AFP düzeyi >400 ng/ml üzerinde olan hastaların anlamlı bir şekilde daha kısa sağkalıma sahip olduğu gösterdik.

Cerrahi öncesi tümör boyutu ve sayısının HSK'da sağkalımı etkilediği bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda tümör boyutu arttıkça sağkalımın azaldığı gösterilmiştir[159, 160]. Mcpeake ve ark. yaptığı bir çalışmada birden çok odakta tümörü olan veya daha büyük tümörü olan hastalarda karaciğer nakli sonrası nüks ve sağkalım daha kötü olduğu gösterilmiştir[161]. Çok merkezli yapılan bir diğer çalışmada, tümör boyutunun 5 cm'den büyük olmasının kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir [162]. Nitekim, karaciğer nakline uygunluk açısından yol gösterici olan Milan kriterlerinde de tümörün boyutu önemli bir rol almaktadır[163]. Aynı zamanda kötü prognoz kriterleri olan mikrovasküler invazyon ve tümör diferansiyasyonu ile tümör boyutu ve sayısının ilişkisi daha önce yapılan bir çalışmada gösterilmiştir[164]. Bizim çalışmamızda da takiplerde exitus gelişen hastaların yaşayan hastalara göre tümör boyutunun daha büyük olduğu gösterildi.

Çalışmamızda ayrıca tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerindeki etkisini inceledik. Güncel literatürde tümör lokalizasyonunun, sağkalım üzerine olan etkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Sakuraoka ve ark. yaptığı çalışmada sol lobdaki tümörlerin sağ lobdaki tümörlere göre daha düşük sağkalım gösterdiği görülmüştür. Bu durum sol lobdaki tümörlere yönelik yapılan cerrahi işlem sonrası rezidü kalan dokunun daha büyük olması ve nüks riskinin

daha yüksek olması ile açıklanmıştır[165]. Valenzuela ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada da sol hepatektomi sonrası nüks riskinin sağ hepatektomiye oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde rezeksiyon sonrası kalan dokunun nüks riskini arttırdığı düşünülmüştür[166]. Biz de bu durumu inceleyebilmek amacıyla tümör lokalizasyonunu sağ, sol ve her iki lob olarak gruplandırdık. Sağ lobda bulunan tümörlerin, sol lob ve her iki lobda da bulunan tümörlere göre anlamlı bir şekilde sağkalımının daha uzun olduğu gösterdik. Tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerindeki etkisiyle ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Makrovasküler invazyon, kimi kaynaklarda “tümör trombüs” olarak adlandırılmakla beraber, özellikle ileri HSK’da kötü prognoz göstergesi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır[167]. Inoue ve ark. yaptığı çalışmada sistemik tedavi alan ileri evre HSK hastaları değerlendirildiğinde, makrovasküler invazyonun sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir[168]. Ana portal ven veya hepatik ven invazyonunun varlığı, düşük sağkalım ve yüksek nüks riski nedeniyle karaciğer nakli için mutlak kontrendikasyon oluşturduğu için makrovasküler invazyon tanısı koyabilmek oldukça önemlidir[169]. Çalışmamızda doku örneklemesinde makrovasküler invazyonu olan hastaların sağkalımı 26,31 ay görülmüşken, makrovasküler invazyonu olmayan hastaların sağkalımı 54,38 ay olarak görülmüştür. İstatistiksel olarak sağkalım açısından makrovasküler invazyon varlığı anlamlı görülme de makrovasküler invazyonu olan hastaların sağkalımı daha kısaydı.

Makrovasküler invazyonun bir göstergesi olan portal ven invazyonu, HSK’da sık görülen bir komplikasyon olmakla beraber kötü prognoz ile ilişkilidir. Tanı anında metastatik olma ihtimalinin yüksek oluşu, tedavi seçeneklerinin daha kısıtlı olması nedeniyle portal ven invazyonu olan hastaların, olmayan hastalara göre sağkalım süresinin daha az olduğu görülmüştür.[170, 171]. Ayrıca ana portal venin tutulumu, yan dalların tutulumuna göre daha kötü seyretmektedir.[172] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak radyolojik olarak değerlendirildiğinde portal ven tutulumu olan hastaların sağkalımının daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. Portal invazyonu olan 17 hastanın 16’sında takiplerde exitus gelişmiştir. Portal ven tutulum yerinin sağkalım üzerindeki etkisi ise hasta sayısının azlığı nedeniyle değerlendirilememiştir.

Mikrovasküler invazyonun hepatoselüler karsinomda sağkalımı kısalttığı çalışmalarla gösterilmiştir[173, 174]. Cerrahi sonrası dönemde hem nüksüz sağkalım hem de ortalama sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir[52, 175]. Goh ve ark.

multifokal HSK'da cerrahi rezeksiyon sonrası prognostik faktörleri incelediği bir çalışmada, mikrovasküler invazyon, cerrahi rezeksiyon sonrası hem nüksüz sağkalımı hem de genel sağkalımı etkileyen bağımsız bir gösterge olarak görülmüştür[176]. Lauwers ve ark. cerrahi rezeksiyon yapılan 425 hastanın dahil edildiği çalışmada da önceki çalışma ile benzer şekilde mikrovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir[52]. Sun ve ark. yaptığı çalışmada mikrovasküler invazyonu olan 322 hasta değerlendirilmiş ve 137 hastaya postoperatif dönemde 1.ayda TAKE tedavisi verilmiş. TAKE tedavisi alan hastalarda nüksüz sağkalım ve genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir[177]. Bu durum hastalara tedavi planı yapılırken mikrovasküler invazyonun da göz önüne alınarak hareket edilmesi gerektiğini göstermektedir. Mikrovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çok çalışma olmakla beraber alt grup analizlerinde farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur. Huang ve ark. yaptığı bir çalışmada hastalar BCLC evrelemesine göre sınıflandırıldığında evre 0 ve B'de mikrovasküler invazyonun etkisinin azaldığı gösterilmiştir[178]. Bizim çalışmamızda da 46 hastada (%30,9) mikrovasküler invazyon tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak mikrovasküler invazyonun sağkalımı anlamlı olarak olumsuz etkilediği gösterildi.

Karaciğer, vücuttaki lenf sıvısının %25-50'sini üretmektedir ve yoğun lenfatik ağ içermektedir[179]. Fakat buna rağmen daha önce lenf nodu invazyonunun HSK'da sağkalım ile olan ilişkisini gösteren çalışması sayısı kısıtlıdır. Lenf nodu invazyonunun, intrahepatik kolanjiokarsinom, meme ve kolorektal kanserlerindeki prognostik açıdan önemi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[180-182]. Xia ve ark. ekstrahepatik metastazı olan 132 HSK tanısı almış hastanın dahil edildiği çalışmada lenf nodu metastazı ortalama sağkalımın tek bağımsız göstergesi olarak görülmüştür[183]. Xiaohong ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada da 523 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalarda lenf nodu metastazının daha düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[184]. Lee ve ark. yaptığı çalışmada ise lenf nodu metastazı olan HSK tanısı almış hastalarda büyük tümör boyutunun, mikrovasküler invazyonun ve kötü diferansiyasyonun daha sık görülme eğiliminde olduğu sonucuna ulaşılmıştır[185]. Tüm bu çalışmalara rağmen güncel literatürde lenf nodu invazyonunun HSK'da bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren güçlü bir çalışma bulunmamaktadır[186]. Bizim çalışmamızda lenf nodu invazyonunun, sağkalım açısından anlamlı bir gösterge olmadığı görülmekle beraber, lenf nodu invazyonu olan hastalarda exitus gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve ortalama sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür.

PET BT'nin, BT ve MRG'ya göre tanıdaki yeri hala sınırlıdır. EASL kılavuzunda belirtildiği üzere HSK'ların %40'ından azında 18F-FDG tutulumu gözlemlenmiştir. Ayrıca iyi diferansiye hepatoselüler karsinomların çoğunda 18F-FDG tutulumu görülmemektedir.[169]. Li ve ark. yaptığı bir çalışmada, kılavuz ile benzer şekilde, GPC3 ekspresyonunun 18F-FDG tutulumu ile tersine bir ilişkisi olduğunu göstermekle beraber, GPC3 ekspresyonunun da daha çok iyi ve orta diferansiye HSK'larda görüldüğü gösterilmiştir[187]. Bu sebeple 18F-FDG tutulumunun HSK'nın prognozu açısından fikir verebileceği düşünülmektedir. Fakat PET BT ile tarama, karaciğer dışı metastazları tespit etmede yüksek bir duyarlılığa sahipken, primer HSK'da düşük bir duyarlılığa sahiptir. Bunun nedeni normal karaciğer dokusunun nispeten yüksek bir FDG tutulumuna sahip olması ve tümörün görüntülenmesini zorlaştırmasıdır[188]. Bizim çalışmamızda da 58 hasta PET BT ile değerlendirildi ve 18F-FDG tutulumuna göre değerlendirildiğinde tutulum olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tümör diferansiyasyonu ile 18F-FDG tutulumu karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunamadı. Hasta sayının az olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Bu konu ile ilgili daha çok hastayı içeren çoklu değişken analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

HSK'nın tedavisinde cerrahi, küratif tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Mazzafero ve ark. 1996'da geliştirdiği Milan kriterleri sonrasında karaciğer nakli sonrasında 4 yıllık sağkalımın %75'e çıktığı gösterilmiştir[112]. Çalışmamızda nakil yapılan hastalarda rezeksiyon yapılan hastalara oranla sağkalımın daha uzun olduğu saptandı. Milan kriterlerini karşılamayan hastalarda cerrahi rezeksiyon yapıldığı düşünülecek olursa, bu hastaların sahip olduğu kötü prognostik faktörler nedeniyle sağkalımın düşük olması beklenen bir sonuçtu.

Tümör diferansiyasyonunun, HSK'da kötü prognoz göstergelerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Lokal tedavilerden sonra rekürrens ve prognoz açısından kötü diferansiyasyon bir risk faktörüdür[189-191]. Ayrıca kötü diferansiyasyon, karaciğer transplantasyonu sonrası rekürrens açısından da risk faktörüdür[192]. Hepatik rezeksiyondan sonra ise iyi/orta diferansiye HSK ile karşılaştırıldığında kötü diferansiye HSK'nın benzer sağkalım ve rekürrens gösterdiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur[193]. Bu yüzden tümör diferansiyasyonunun sağkalım üzerindeki etkisi tam olarak netleştirilememiştir. Bizim çalışmamızda ise, tümör diferansiyasyonları değerlendirildiğinde orta diferansiye hastalarda, iyi ve kötü diferansiye hastalara göre sağkalımın anlamlı olarak daha kısa olduğu ortaya çıkmıştır. İyi diferansiye hastalara göre sağkalımın kısa olması beklediğimiz sonuç iken, kötü diferansiye hastalara göre daha kısa sağkalım çıkmasının sebebi olarak kötü diferansiye hasta sayısının az olması gösterilebilir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yalnızca 7'sinin kötü

diferansiye olduğu görülmüştür. Tümör diferansiyasyonu tedavi planı yapılırken de yol göstermektedir. Özellikle kötü diferansiye HSK'larda, cerrahi rezeksiyonun, RF ablasyondan rekürrens ve sağkalım açısından üstün olduğunu gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur[189].

Tümör tomurcuklanmasının birçok solid tümörde prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [3, 4, 60]. Tümör tomurcuklanmasının HSK'daki yeri ile ilgili yapılan çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Güncel literatürde tümör tomurcuklanmasının HSK'da prognostik bir faktör olabileceğini gösteren sonuçlar ortaya konulmuştur[61, 62]. Tümör tomurcuklanması dinamik bir süreçtir ve artmış invazyon göstergesi olarak kabul edilmektedir[194]. Bizim çalışmamızda tümör tomurcuklanması, literatürde daha önce yapılan çalışmalarda incelenerek hem "Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (ITBCC)"nın sınıflandırmasına göre hem de tümör tomurcuklanmasının varlığına göre sınıflandırıldı. Hem iki sınıflandırma grubunda da tümör tomurcuklanması ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun sebebi, çalışmamızda hasta sayısının az olmasının yanında hastaların homojen bir dağılım göstermemesi olarak düşünmekteyiz. Ayrıca ITBCC sınıflaması kolorektal kanser için standardize edilmiş olup, HSK'da uygulanabilirliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Dikkat çeken bir nokta ise, tümör tomurcuklanması ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmasıdır. Özellikle kötü diferansiye 7 hastanın hepsinde tümör tomurcuklanmasının var olması, kötü diferansiyasyonun tümör tomurcuklanmasına yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bir diğer önemli sonuç ise, tümör tomurcuklanması olan hastalarda, olmayanlara göre tümör biyolojisini gösteren mikrovasküler invazyonun daha sık görülmesidir. Tümör tomurcuklanmasının invazyona yatkınlığı arttığını düşünecek olursak beklediğimiz bir sonuç olarak önümüze çıkmaktadır. Çalışmamızın zayıf yanları, hasta sayısının az olması, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, güncel literatürde, mikrovasküler invazyon, portal ven invazyonu, kötü diferansiyasyon, HSK öncesi siroz varlığının olması, tümör boyutunun >2 cm oluşu, multifokal tutulum, diyabet varlığı sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürdeki kısıtlı sayıda çalışmalar gözönüne alındığında, literatüre yenilik olarak, HSK'lı hastalarda, tümör tomurcuklanmasının tümör biyolojisini öngörebileceğini österen verile elde edilmiştir. Ayrıca çalışmamız, ülkemizde tümör tomurcuklanmasının hepatoselüler

karsinomdaki yerini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşüncesindeyiz.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında karaciğer rezeksiyonu veya nakli yapılan hepatoselüler karsinom tanısı alan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık. Bununla birlikte, daha önce farklı kanser türlerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilen tümör tomurcuklanmasının, tümör biyolojisini öngörmede ve sağkalım üzerine etkisi de incelendi. Bu doğrultuda HSK tanısı alan 149 hastanın sağkalımını etkileyen faktörleri inceledik. Güncel bilgiler ile benzer şekilde mikrovasküler invazyonun, lenf nodu invazyonunun, tümör boyutunun, tümör diferansiyasyonunun ve operasyon öncesi siroz varlığının sağkalımı olumsuz yönde etkileyen faktörler olduğunu teyit ettik. Tümör lokalizasyonu bakımından; sağ lobdaki tümörlerin, daha iyi sağkalıma yol açtığı izlendi. Tümör tomurcuklanmasının ise sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisini saptayamadık. Bununla birlikte tümör biyolojisini gösteren mikrovasküler invazyon ile anlamlı ilişkisinin olması, kötü diferansiye hastaların hepsinde tümör tomurcuklanmasının olması gibi sebeplerle daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalarda tümör tomurcuklanmasının diğer kanser türlerinde olduğu gibi hepatoselüler karsinomda da prognozu gösteren bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Lugli, A., et al., *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016*. Mod Pathol, 2017. **30**(9): p. 1299-1311.
3. Koike, M., et al., *Multivariate analysis of the pathologic features of esophageal squamous cell cancer: tumor budding is a significant independent prognostic factor*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(7): p. 1977-82.
4. Liang, F., et al., *The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer*. Pathol Res Pract, 2013. **209**(5): p. 269-75.
5. Si-Tayeb, K., F.P. Lemaigre, and S.A. Duncan, *Organogenesis and Development of the Liver*. Developmental Cell, 2010. **18**(2): p. 175-189.
6. Abdel-Misih, S.R.Z. and M. Bloomston, *Liver Anatomy*. Surgical Clinics of North America, 2010. **90**(4): p. 643-653.
7. Geller, D.A., et al., *Liver*, in *Schwartz's Principles of Surgery, 11e*, F.C. Brunicaudi, et al., Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
8. Kanel, G.C., *Liver: Anatomy, Microscopic Structure, and Cell Types*, in *Textbook of Gastroenterology*. 2008. p. 2057-2072.
9. Juza, R.M. and E.M. Pauli, *Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians*. Clinical Anatomy, 2014. **27**(5): p. 764-769.
10. Blouin, A., R.P. Bolender, and E.R. Weibel, *Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and nonhepatocytes in the rat liver parenchyma. A stereological study*. J Cell Biol, 1977. **72**(2): p. 441-55.
11. Rumgay, H., et al., *Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040*. Journal of Hepatology, 2022. **77**(6): p. 1598-1606.
12. Altekruse, S.F., et al., *Histological classification of liver and intrahepatic bile duct cancers in SEER registries*. J Registry Manag, 2011. **38**(4): p. 201-5.
13. Llovet, J.M., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Dis Primers, 2021. **7**(1): p. 6.
14. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.

15. Tunissiolli, N.M., et al., *Hepatocellular Carcinoma: a Comprehensive Review of Biomarkers, Clinical Aspects, and Therapy*. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. **18**(4): p. 863-872.
16. Vogel, A., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2022. **400**(10360): p. 1345-1362.
17. Guzelbulut, F., et al., *Characteristics of patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study*. Hepatol Forum, 2022. **3**(3): p. 71-76.
18. McGlynn, K.A., J.L. Petrick, and H.B. El-Serag, *Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma*. Hepatology, 2021. **73 Suppl 1**(Suppl 1): p. 4-13.
19. Organization, W.H., *Global Hepatitis Report*. 2017.
20. Levrero, M. and J. Zucman-Rossi, *Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2016. **64**(1 Suppl): p. S84-s101.
21. Tai, A.W. and H.E. Vargas, *Chronic hepatitis C*, in *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 2022. p. 1861-1877.
22. *Global burden of disease (GBD) for hepatitis C*. J Clin Pharmacol, 2004. **44**(1): p. 20-9.
23. Manns, M.P., et al., *Hepatitis C virus infection*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17006.
24. Rizzetto, M., S. Hamid, and F. Negro, *The changing context of hepatitis D*. J Hepatol, 2021. **74**(5): p. 1200-1211.
25. Yurdaydin, C., et al., *Natural history and treatment of chronic delta hepatitis*. J Viral Hepat, 2010. **17**(11): p. 749-56.
26. Farci, P. and G.A. Niro, *Clinical features of hepatitis D*. Semin Liver Dis, 2012. **32**(3): p. 228-36.
27. Fattovich, G., et al., *Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep)*. Gut, 2000. **46**(3): p. 420-6.
28. Fattovich, G., et al., *Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B*. J Infect Dis, 1987. **155**(5): p. 931-5.
29. Mentha, N., et al., *A review on hepatitis D: From virology to new therapies*. J Adv Res, 2019. **17**: p. 3-15.
30. Ganne-Carrié, N. and P. Nahon, *Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease*. J Hepatol, 2019. **70**(2): p. 284-293.
31. Heckley, G.A., et al., *How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature*. BMC Cancer, 2011. **11**: p. 446.
32. Song, B.G., et al., *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of hepatocellular carcinoma*. JHEP Rep, 2023. **5**(9): p. 100810.
33. *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet, 2020. **396**(10258): p. 1204-1222.

34. Rich, N.E., et al., *Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. **18**(1): p. 242-248.e5.
35. Gellert-Kristensen, H., et al., *Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population*. Hepatology, 2020. **72**(3): p. 845-856.
36. Abul-Husn, N.S., et al., *A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease*. N Engl J Med, 2018. **378**(12): p. 1096-1106.
37. Lee, Y.C., et al., *Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer*. Int J Epidemiol, 2009. **38**(6): p. 1497-511.
38. Villanueva, A., *Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(15): p. 1450-1462.
39. Kennedy, O.J., et al., *Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose–response meta-analysis*. BMJ Open, 2017. **7**(5): p. e013739.
40. Tümen, D., et al., *Pathogenesis and Current Treatment Strategies of Hepatocellular Carcinoma*. Biomedicines, 2022. **10**(12): p. 3202.
41. Hao, D., L. Wang, and L.-j. Di, *Distinct mutation accumulation rates among tissues determine the variation in cancer risk*. Scientific Reports, 2016. **6**(1): p. 19458.
42. Zhu, G., et al., *Mutant p53 in Cancer Progression and Targeted Therapies*. Frontiers in Oncology, 2020. **10**.
43. Shen, T., et al., *TP53 R249S mutation detected in circulating tumour DNA is associated with Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with or without hepatectomy*. Liver International, 2020. **40**(11): p. 2834-2847.
44. Dhanasekaran, R., S. Bandoh, and L.R. Roberts, *Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances*. F1000Res, 2016. **5**.
45. Aguilar, F., et al., *Geographic Variation of *p53* Mutational Profile in Nonmalignant Human Liver*. Science, 1994. **264**(5163): p. 1317-1319.
46. Ningarhari, M., et al., *Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target*. Journal of Hepatology, 2021. **74**(5): p. 1155-1166.
47. Yuan, X., C. Larsson, and D. Xu, *Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players*. Oncogene, 2019. **38**(34): p. 6172-6183.
48. Wan, S., et al., *The role of telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations in prognosis in bladder cancer*. Bioengineered, 2021. **12**(1): p. 1495-1504.
49. Stuart, K.E., A.J. Anand, and R.L. Jenkins, *Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival*. Cancer, 1996. **77**(11): p. 2217-22.

50. Lee, Y.T., *Primary carcinoma of the liver: diagnosis, prognosis, and management*. J Surg Oncol, 1983. **22**(1): p. 17-25.
51. Rustgi, V.K., *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterol Clin North Am, 1987. **16**(4): p. 545-51.
52. Lauwers, G.Y., et al., *Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(1): p. 25-34.
53. Shindoh, J., et al., *Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(4): p. 1223-9.
54. Minagawa, M., et al., *Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan*. Ann Surg, 2007. **245**(6): p. 909-22.
55. Tandon, P. and G. Garcia-Tsao, *Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies*. Liver Int, 2009. **29**(4): p. 502-10.
56. Torbenson, M.S., *Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterol Clin North Am, 2017. **46**(2): p. 365-391.
57. Guo, Z., et al., *Cancer stem cell markers correlate with early recurrence and survival in hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(8): p. 2098-106.
58. Durnez, A., et al., *The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin*. Histopathology, 2006. **49**(2): p. 138-51.
59. Uenishi, T., et al., *Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence*. Cancer Sci, 2003. **94**(10): p. 851-7.
60. Hase, K., et al., *Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1993. **36**(7): p. 627-35.
61. Kairaluoma, V., et al., *Tumour budding and tumour–stroma ratio in hepatocellular carcinoma*. British Journal of Cancer, 2020. **123**(1): p. 38-45.
62. Wei, L., et al., *A classification based on tumor budding and immune score for patients with hepatocellular carcinoma*. OncoImmunology, 2019. **9**: p. 1672495.
63. Tangkijvanich, P., et al., *Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels*. J Clin Gastroenterol, 2000. **31**(4): p. 302-8.
64. Ebara, M., et al., *Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients*. Gastroenterology, 1986. **90**(2): p. 289-98.
65. Matsumoto, Y., et al., *Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels*. Cancer, 1982. **49**(2): p. 354-60.

66. Utsunomiya, T., et al., *A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients*. Ann Surg, 2015. **261**(3): p. 513-20.
67. Sasaki, Y., et al., *Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2006. **244**(5): p. 771-80.
68. Wang, Y.G., et al., *Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e95485.
69. Mantovani, A. and G. Targher, *Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease*. Annals of Translational Medicine, 2017. **5**(13): p. 270.
70. Hassan, M.M., et al., *Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma*. Cancer, 2010. **116**(8): p. 1938-46.
71. Evans, J.M., et al., *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients*. Bmj, 2005. **330**(7503): p. 1304-5.
72. Zhou, Y.Y., et al., *Systematic Review with Network Meta-Analysis: Antidiabetic Medication and Risk of Hepatocellular Carcinoma*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 33743.
73. Singh, S., et al., *Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(6): p. 881-91; quiz 892.
74. Llovet, J.M., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16018.
75. Singal, A.G., et al., *AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2023. **78**(6): p. 1922-1965.
76. Albers, I., et al., *Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis*. Scand J Gastroenterol, 1989. **24**(3): p. 269-76.
77. Mansour, A., et al., *Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge*. Surgery, 1997. **122**(4): p. 730-5; discussion 735-6.
78. Galle, P.R., et al., *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 2018. **69**(1): p. 182-236.
79. Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, *Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130**(7): p. 417-22.
80. Trinchet, J.C., et al., *Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities*. Hepatology, 2011. **54**(6): p. 1987-97.
81. Atiq, O., et al., *An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis*. Hepatology, 2017. **65**(4): p. 1196-1205.

82. Tzartzeva, K., et al., *Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis*. Gastroenterology, 2018. **154**(6): p. 1706-1718.e1.
83. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-1236.
84. Zhou, H., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance and Interobserver Agreement*. Ultraschall Med, 2022. **43**(1): p. 64-71.
85. Bartolotta, T.V., et al., *Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma: where do we stand?* Ultrasonography, 2019. **38**(3): p. 200-214.
86. 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.
87. Arif, D., T. Mettler, and O.A. Adeyi, *Mimics of hepatocellular carcinoma: a review and an approach to avoiding histopathological diagnostic missteps*. Hum Pathol, 2021. **112**: p. 116-127.
88. Matsui, O., et al., *Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis*. Abdominal Imaging, 2011. **36**(3): p. 264-272.
89. Kim, Y.-Y., et al., *Hepatocellular Carcinoma versus Other Hepatic Malignancy in Cirrhosis: Performance of LI-RADS Version 2018*. Radiology, 2019. **291**(1): p. 72-80.
90. Castilla-Lièvre, M.-A., et al., *Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016. **43**(5): p. 852-859.
91. Chotipanich, C., et al., *Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRG and MDCT*. Asian Pac J Cancer Prev, 2016. **17**(7): p. 3569-73.
92. Müllhaupt, B., et al., *Is tumor biopsy necessary?* Liver Transpl, 2011. **17 Suppl 2**: p. S14-25.
93. *Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia*. Hepatology, 2009. **49**(2): p. 658-64.
94. Nagtegaal, I.D., et al., *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. Histopathology, 2020. **76**(2): p. 182-188.
95. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
96. Tremosini, S., et al., *Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma*. Gut, 2012. **61**(10): p. 1481-7.

97. Di Tommaso, L., et al., *The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2009. **50**(4): p. 746-54.
98. Silva, M.A., et al., *Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis*. Gut, 2008. **57**(11): p. 1592-6.
99. Chan, A.C.Y., et al., *Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour–node–metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system*. HPB, 2013. **15**(6): p. 439-448.
100. Reig, M., et al., *BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update*. Journal of Hepatology, 2022. **76**(3): p. 681-693.
101. Roayaie, S., et al., *The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer*. Hepatology, 2015. **62**(2): p. 440-51.
102. Johnson, P.J., et al., *Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade*. J Clin Oncol, 2015. **33**(6): p. 550-8.
103. Pinato, D.J., et al., *The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2017. **66**(2): p. 338-346.
104. Roayaie, S., et al., *Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers*. Hepatology, 2013. **57**(4): p. 1426-35.
105. Ivanics, T., et al., *Dynamic risk profiling of HCC recurrence after curative intent liver resection*. Hepatology, 2022. **76**(5): p. 1291-1301.
106. Shi, M., et al., *Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial*. Ann Surg, 2007. **245**(1): p. 36-43.
107. Bruix, J., et al., *Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1344-54.
108. Samuel, M., et al., *Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2009. **2009**(1): p. Cd001199.
109. Lee, J.H., et al., *Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2015. **148**(7): p. 1383-91.e6.
110. Tabrizian, P., et al., *Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis*. Ann Surg, 2015. **261**(5): p. 947-55.
111. Ferrer-Fàbrega, J., et al., *Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection*. Hepatology, 2016. **63**(3): p. 839-49.

112. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
113. Tabrizian, P., et al., *Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma*. JAMA Surg, 2022. **157**(9): p. 779-788.
114. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging*. Am J Transplant, 2007. **7**(11): p. 2587-96.
115. Ravaioli, M., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of downstaging in patients initially outside the Milan selection criteria*. Am J Transplant, 2008. **8**(12): p. 2547-57.
116. Mazzaferro, V., et al., *Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2018. **154**(1): p. 128-139.
117. Kulik, L., et al., *Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 381-400.
118. Yao, F.Y., et al., *Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria*. Hepatology, 2015. **61**(6): p. 1968-77.
119. Assalino, M., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion - a multi-center retrospective cohort study*. Transpl Int, 2020. **33**(5): p. 567-575.
120. Geissler, E.K., et al., *Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial*. Transplantation, 2016. **100**(1): p. 116-25.
121. Omata, M., et al., *Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update*. Hepatol Int, 2017. **11**(4): p. 317-370.
122. Cucchetti, A., et al., *Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2013. **59**(2): p. 300-7.
123. Chen, M.S., et al., *A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 321-8.
124. Takayama, T., et al., *Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial)*. Liver Cancer, 2022. **11**(3): p. 209-218.
125. Ng, K.K.C., et al., *Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma*. Br J Surg, 2017. **104**(13): p. 1775-1784.

126. Kudo, M., et al., *Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial*. Hepatology, 2014. **60**(5): p. 1697-707.
127. Meyer, T., et al., *Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. **2**(8): p. 565-575.
128. Salem, R., et al., *Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study*. Hepatology, 2021. **74**(5): p. 2342-2352.
129. Vilgrain, V., et al., *Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(12): p. 1624-1636.
130. Salem, R., et al., *Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2011. **140**(2): p. 497-507.e2.
131. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
132. Zhu, A.X., et al., *SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol, 2015. **33**(6): p. 559-66.
133. Johnson, P.J., et al., *Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study*. J Clin Oncol, 2013. **31**(28): p. 3517-24.
134. Cheng, A.L., et al., *Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(32): p. 4067-75.
135. Zhu, A.X., et al., *Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial*. Jama, 2014. **312**(1): p. 57-67.
136. Abou-Alfa, G.K., et al., *Assessment of Treatment With Sorafenib Plus Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2019. **5**(11): p. 1582-1588.
137. Kudo, M., et al., *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. Lancet, 2018. **391**(10126): p. 1163-1173.
138. Bruix, J., et al., *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2017. **389**(10064): p. 56-66.
139. Abou-Alfa, G.K., et al., *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 54-63.

140. Zhu, A.X., et al., *Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(2): p. 282-296.
141. Finn, R.S., et al., *Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(20): p. 1894-1905.
142. Zhou, J., et al., *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition)*. *Liver Cancer*, 2020. **9**(6): p. 682-720.
143. Bruix, J., et al., *Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper*. *J Hepatol*, 2021. **75**(4): p. 960-974.
144. Vogel, A. and E. Martinelli, *Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol*, 2021. **32**(6): p. 801-805.
145. Abou-Alfa, G.K., et al., *Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*. *NEJM Evid*, 2022. **1**(8): p. EVIDoA2100070.
146. D'Alessio, A., et al., *Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study*. *Hepatology*, 2022. **76**(4): p. 1000-1012.
147. Lencioni, R. and J.M. Llovet, *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2010. **30**(1): p. 52-60.
148. Tozun, N., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2015. **21**(11): p. 1020-1026.
149. Adami, H.O., et al., *Cancer risk in patients with diabetes mellitus*. *Cancer Causes Control*, 1991. **2**(5): p. 307-14.
150. Chen, C.L., et al., *Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(1): p. 111-21.
151. Wang, C., et al., *Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *Int J Cancer*, 2012. **130**(7): p. 1639-48.
152. Ikeda, Y., et al., *Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus after hepatic resection*. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1567-71.
153. Wang, W.M., et al., *Prognostic role of diabetes mellitus in hepatocellular carcinoma patients after curative treatments: a meta-analysis*. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011. **10**(4): p. 346-55.
154. Ho, S.Y., et al., *Differential Survival Impact of Diabetes Mellitus on Hepatocellular Carcinoma: Role of Staging Determinants*. *Dig Dis Sci*, 2020. **65**(11): p. 3389-3402.
155. Sangiovanni, A., et al., *The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients*. *Hepatology*, 2006. **43**(6): p. 1303-10.

156. Ioannou, G.N., et al., *Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(8): p. 938-45, 945.e1-4.
157. Farinati, F., et al., *Diagnostic and Prognostic Role of α -Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither?* Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2006. **101**(3): p. 524-532.
158. Vibert, E., et al., *Progression of Alpha-fetoprotein Before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: A Critical Factor*. American Journal of Transplantation, 2010. **10**(1): p. 129-137.
159. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1394-1403.
160. Wu, G., et al., *Importance of tumor size at diagnosis as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma survival: a population-based study*. Cancer Manag Res, 2018. **10**: p. 4401-4410.
161. McPeake, J.R., et al., *Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: tumor size and number determine outcome*. Journal of Hepatology, 1993. **18**(2): p. 226-234.
162. Vauthey, J.N., et al., *Simplified staging for hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(6): p. 1527-36.
163. Mazzaferro, V., et al., *Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience*. Liver Transpl, 2011. **17 Suppl 2**: p. S44-57.
164. Pawlik, T.M., et al., *Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2005. **11**(9): p. 1086-92.
165. Sakuraoka, Y., et al., *Is left-sided involvement of hepatocellular carcinoma an important preoperative predictive factor of poor outcome?* World Journal of Surgical Oncology, 2020. **18**(1): p. 317.
166. Valenzuela, A., et al., *Recurrent Hepatocellular Carcinoma and Poorer Overall Survival in Patients Undergoing Left-sided Compared With Right-sided Partial Hepatectomy*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2015. **49**(2): p. 158-164.
167. Cabibbo, G., et al., *A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1274-83.
168. Inoue, M., et al., *Assessment of Macrovascular Invasion in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications and Treatment Outcomes with Systemic Therapy*. Liver Cancer, 2024: p. 1-11.
169. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.
170. Cheung, T.K., et al., *Clinical features, biochemical parameters, and virological profiles of patients with hepatocellular carcinoma in Hong Kong*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **24**(4): p. 573-83.

171. Llovet, J.M., et al., *Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials*. Hepatology, 1999. **29**(1): p. 62-7.
172. Lau, W.Y., et al., *Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90*. Oncology, 2013. **84**(5): p. 311-8.
173. Rodríguez-Perálvarez, M., et al., *A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): p. 325-39.
174. Zheng, Z., et al., *Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: A Review of Its Definition, Clinical Significance, and Comprehensive Management*. J Oncol, 2022. **2022**: p. 9567041.
175. Wang, W., et al., *The clinical significance of microvascular invasion in the surgical planning and postoperative sequential treatment in hepatocellular carcinoma*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 2415.
176. Goh, B.K., et al., *Number of nodules, Child-Pugh status, margin positivity, and microvascular invasion, but not tumor size, are prognostic factors of survival after liver resection for multifocal hepatocellular carcinoma*. J Gastrointest Surg, 2014. **18**(8): p. 1477-85.
177. Sun, J.J., et al., *Postoperative Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization After R0 Hepatectomy Improves Outcomes of Patients Who have Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(4): p. 1344-51.
178. Huang, C., et al., *Microvascular invasion has limited clinical values in hepatocellular carcinoma patients at Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stages 0 or B*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 58.
179. Ohtani, O. and Y. Ohtani, *Lymph circulation in the liver*. Anat Rec (Hoboken), 2008. **291**(6): p. 643-52.
180. Fisher, S.B., et al., *Lymphovascular and perineural invasion as selection criteria for adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institution analysis*. HPB (Oxford), 2012. **14**(8): p. 514-22.
181. Cornwell, L.B., K.M. McMasters, and A.B. Chagpar, *The impact of lymphovascular invasion on lymph node status in patients with breast cancer*. Am Surg, 2011. **77**(7): p. 874-7.
182. Royston, D. and D.G. Jackson, *Mechanisms of lymphatic metastasis in human colorectal adenocarcinoma*. J Pathol, 2009. **217**(5): p. 608-19.
183. Xia, F., et al., *Positive lymph node metastasis has a marked impact on the long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e95889.
184. Xiaohong, S., et al., *Clinical significance of lymph node metastasis in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. World J Surg, 2010. **34**(5): p. 1028-33.

185. Lee, C.W., et al., *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis: clinicopathological analysis and survival outcome*. Asian J Surg, 2011. **34**(2): p. 53-62.
186. Sakamoto, K., et al., *Prognostic Role of the Intrahepatic Lymphatic System in Liver Cancer*. Cancers (Basel), 2023. **15**(7).
187. Li, Y.C., et al., *Low glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with GPC3 expression*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(4): p. 494-503.
188. Bernstine, H., et al., *FDG PET/CT early dynamic blood flow and late standardized uptake value determination in hepatocellular carcinoma*. Radiology, 2011. **260**(2): p. 503-10.
189. Iida, H., et al., *Comparative study of percutaneous radiofrequency ablation and hepatic resection for small, poorly differentiated hepatocellular carcinomas*. Hepatology Research, 2014. **44**(10): p. E156-E162.
190. Llovet, J.M., et al., *Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2001. **33**(5): p. 1124-9.
191. Masuda, T., et al., *Intrahepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. **15**(6): p. 589-95.
192. Guerrini, G.P., et al., *Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation*. Surg Oncol, 2016. **25**(4): p. 419-428.
193. Imai, K., et al., *Comparison between hepatic resection and radiofrequency ablation as first-line treatment for solitary small-sized hepatocellular carcinoma of 3 cm or less*. Hepatol Res, 2013. **43**(8): p. 853-64.
194. Lugli, A., et al., *Tumour budding in solid cancers*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021. **18**(2): p. 101-115.