



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

**HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA  
MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM İLE TEDAVİ  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MERVE ÇINAR YEŞİLYURT  
UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2023**



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

**HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA**  
**MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM İLE TEDAVİ**  
**SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MERVE ÇINAR YEŞİLYURT**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. FEYZA DİLBER**

**İSTANBUL 2023**

## ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın sürdürülmesi ve ortaya çıkan sorunların çözülmesi konusunda, yazım süreci boyunca emek ve bilgisini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Feyza DİLBER'e ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Coşkun Özer DEMİRTAŞ'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım uzman doktor, asistan doktor, hemşire, sekreter ve hastane personeli çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca yanımda olan desteklerini her zaman hissettiğim aileme, yaşadığım tüm zorluklarda yardım ve desteği ile yanımda olan kıymetli eşim Soner'e ve canım oğlum Aras'a teşekkür, sevgi ve saygılarımla.

Dr. Merve ÇINAR YEŞİLYURT

Ağustos 2023

İSTANBUL

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                           |      |
|-----------------------------------------------------------|------|
| Önsöz .....                                               | i    |
| İçindekiler.....                                          | ii   |
| Özet .....                                                | iv   |
| Abstract.....                                             | vi   |
| Tablolar.....                                             | viii |
| Şekiller .....                                            | ix   |
| Kısaltmalar .....                                         | x    |
| 1. Giriş ve Amaç .....                                    | 1    |
| 2. Genel Bilgiler .....                                   | 2    |
| 2.1. Epidemiyoloji.....                                   | 2    |
| 2.2. Risk Faktörleri .....                                | 2    |
| 2.1.1. Viral Enfeksiyonlar.....                           | 3    |
| 2.2.1.1. Hepatit B Enfeksiyonu .....                      | 3    |
| 2.2.1.2. Hepatit C Enfeksiyonu .....                      | 5    |
| 2.2.2. Alkolik Karaciğer Hastalığı .....                  | 6    |
| 2.2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) ..... | 6    |
| 2.2.4. Diğer Risk Faktörleri .....                        | 7    |
| 2.3. Hepatosellüler Kanser Klinik Özellikleri.....        | 9    |
| 2.4. Biyokimyasal Belirteçler .....                       | 9    |
| 2.4.1. Alfa-Feto Protein .....                            | 10   |
| 2.4.2. Diğer Serum Belirteçleri.....                      | 10   |
| 2.5. Tarama ve Tanı .....                                 | 11   |
| 2.6. Evreleme .....                                       | 13   |
| 2.7. Prognoz .....                                        | 18   |
| 2.8. Tedavi .....                                         | 18   |
| 2.8.1. Rezeksiyon .....                                   | 20   |
| 2.8.2. Karaciğer Nakli .....                              | 21   |
| 2.8.3. Ablasyon Tedavisi .....                            | 23   |
| 2.8.4. Trans-arteriyel Kemoembolizasyon .....             | 24   |
| 2.8.5. Trans-arteriyel Radyoembolizasyon .....            | 26   |
| 2.8.6. Sistemik Tedaviler .....                           | 27   |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3. Gereç ve Yöntem .....                                                        | 29 |
| 3.1. İstatiksel Analiz .....                                                    | 30 |
| 4. Bulgular .....                                                               | 31 |
| 4.1. Hasta Verileri .....                                                       | 31 |
| 4.1.1. Demografik Özellikler .....                                              | 31 |
| 4.1.2. Etiyoloji .....                                                          | 32 |
| 4.1.3. Klinik Parametreler .....                                                | 34 |
| 4.2. Tedaviler .....                                                            | 37 |
| 4.3. Sağkalım .....                                                             | 38 |
| 4.3.1. Genel Sağkalım .....                                                     | 38 |
| 4.3.2. BCLC Evreleme Sistemine Göre Sağkalım .....                              | 39 |
| 4.3.3. Child-Pugh Sınıflamasına Göre Sağkalım .....                             | 40 |
| 4.3.4. Demografik Özellikler ve Laboratuvar parametrelerine göre sağkalım ..... | 40 |
| 4.3.5. Etiyolojiye Göre Sağkalım .....                                          | 42 |
| 4.3.6. Tedavi gruplarına göre sağkalım .....                                    | 43 |
| 4.3.7. Tedavi Grupları Arası Sağkalım .....                                     | 44 |
| 5. Tartışma .....                                                               | 46 |
| 6. Sonuçlar .....                                                               | 52 |
| 7. Kaynaklar .....                                                              | 53 |

## ÖZET

**Amaç:** Hepatoselüler karsinom (HSK) karaciğerin primer malign tümörü olup kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir. Uygun tedavi seçeneklerinin tartışılması için HSK’da multidisipliner tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Amacımız HSK hastalarında multidisipliner yaklaşım ile uygulanan tedavi sonuçlarını araştırmaktır. Ayrıca HSK hastalarında prognoza etki eden faktörleri saptamak ikincil amacımızdır.

**Gereç ve Yöntem:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü tarafından HSK tanısıyla 2011-2023 yılları arasında takip edilen ve multidisipliner yaklaşım ile tedavileri planlanan hastalar içinden HSK biyobankası için kan vermeyi kabul eden 206 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, HSK hastalık özellikleri, aldıkları ilk tedaviler, takip süresi(ay), hastaların ölüm durumları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 206 hasta dahil edildi. 50’si (%24,3) kadın, 156’sı (%75,7) erkekti. Ortalama tanı yaşı  $62,8 \pm 9,3$  yılı. Ortalama sağkalım 29 aydı. Genel sağkalım oranları 1 yıllık %71, 3 yıllık %43, 5 yıllık %33 ve 10 yıllık %20 saptandı. En sık eşlik eden komorbidite Tip 2 Diyabetes Mellitus (%39,8) ve Hipertansiyon’du (%37,9). Kronik HBV enfeksiyonu en sık (%56,7) etiyolojik faktördü. Hastaların %88,8’i sirozdu. Child A hastaların sağkalımı Child B hastalara göre anlamlı şekilde daha uzundu ( $p < 0,001$ ). Hastalar en sık Evre BCLC C’ye (%38,3) sahipti. Çok değişkenli analizde AFP, albümin ve ALT mortaliteyi bağımsız tahmin etmede anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,006$ ;  $<0,001$ ;  $0,007$ ). İlk tedavi olarak en fazla TAKE (%34,5) tedavisinin verildiği saptandı. Rezeksiyon ve RF Ablasyon tedavisi alan hastalar arası sağkalım ile TAKE ve TARE tedavisi alan hastalar arasındaki sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,493$ ;  $p=0,614$ ).

**Sonuç:** Aynı evrede uygulanan farklı tedavi modaliteleri arasında sağkalım açısından fark bulunmamıştır. Sağkalımı belirleyen esas faktörün hastalığın evresi ve sirozun şiddeti olduğu tespit edilmiştir. Tarama programları ile erken tanı sağkalım oranlarını arttıracaktır. Literatür ile karşılaştırıldığında hastalarımızda genel sağkalım daha fazla bulunmuştur. Bu da multidisipliner yaklaşımın sağladığı faydanın bir yansıması

olabilir. Sonuç olarak erken tanı ve multidisipliner tedavi yaklaşımı ile sağkalımda iyileşme sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatoselüler kanser, multidisipliner tedavi yaklaşımı, sağkalım



## ABSTRACT

**Intraduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the primary malignant tumor of the liver and is the third most common cause of cancer-related deaths. A multidisciplinary treatment approach is recommended for discussing appropriate treatment options in HCC. Our aim is to investigate the treatment outcomes of patients with HCC who were followed and planned for treatment with a multidisciplinary approach. Additionally, our secondary aim is to identify factors that impact prognosis in HCC patients.

**Materials and Methods:** Data from 206 patients who were diagnosed with HCC and followed between 2011-2023 at the Marmara University Faculty of Medicine, Gastroenterology Department, and who consented to provide blood samples for the HCC biobank, were retrospectively evaluated. The demographic and clinical characteristics of the patients, HCC disease characteristics, initial treatments received, duration of follow-up (months), and patients' mortality status were assessed.

**Results:** Our study included 206 patients, of whom 50 (24,3%) were female, and 156 (75,7%) were male. The mean age at diagnosis was  $62.8 \pm 9.3$  years. The mean overall survival was 29 months. Overall survival rates were determined as 71% at 1 year, 43% at 3 years, 33% at 5 years, and 20% at 10 years. The most common comorbidities were Type 2 Diabetes Mellitus (39,8%) and Hypertension (37,9%). Chronic HBV infection was the most common (56,7%) etiological factor. 88.8% of the patients had cirrhosis. The survival of Child A patients was significantly longer than that of Child B patients ( $p < 0.001$ ). Most patients had BCLC C stage (38,3%). In multivariate analysis, AFP, Albumin, and ALT were significant in independently predicting mortality ( $p = 0.006$ ;  $< 0.001$ ;  $0.007$ , respectively). The most common initial treatment was TACE (34,5%). There was no significant difference in survival rates between patients who received resection and RF Ablation treatment and those who received TACE and TARE treatment ( $p = 0.493$ ;  $p = 0.614$ , respectively).

**Conclusion:** There was no difference in survival among different treatment modalities applied at the same stage. The main factors determining survival were

found to be the stage of the disease and the severity of cirrhosis. Screening programs will increase early diagnosis and improve survival rates. Compared to the literature, our patients had a higher overall survival rate, which may reflect the benefit of a multidisciplinary approach. In conclusion, early diagnosis and a multidisciplinary treatment approach can improve survival.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, multidisciplinary treatment approach, survival



## **TABLÖLAR LİSTESİ**

Tablo 1. TNM Evrelemesi

Tablo 2. Okuda Evreleme Sistemi

Tablo 3. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Evrelemesi (BCLC)

Tablo 4. ECOG Performans Skalası

Tablo 5. Child Turcote Pugh Skoru

Tablo 6. BCLC Evreleme ve Tedavi Algoritması

Tablo 7. Karaciğer Nakli Kesin Kontrendikasyonları

Tablo 8. Karaciğer Nakli Rölatif Kontrendikasyonları

Tablo 9. HSK Tedavisinde Sistemik Tedaviler

Tablo 10. Demografik Özellikler

Tablo 11. Eşlik Eden Hastalıklar

Tablo 12. Tüm Hastalarda Etiyoloji (n=206)

Tablo 13. Siroz Hastalarında Etiyoloji (n=182)

Tablo 14. Non-sirozik Hastalarda Etiyoloji (n=24)

Tablo 15. Klinik Parametreler

Tablo 16. Siroz İlişkili Bulgular ve Komplikasyonlar

Tablo 17. Laboratuvar Değerleri

Tablo 18. Hastaların Aldığı İlk Tedaviler

Tablo 19. Tedavi Grupları ve Takip Süreleri

Tablo 20. BCLC Evreleri ve Sağkalım Oranları

Tablo 21. Child-Pugh A ve B Sınıfları Sağkalım Oranları

Tablo 22. Klinik Parametrelerin Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin Tek Değişkenli Analizi

Tablo 23. Klinik Parametrelerin Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin Çok Değişkenli Analizi

Tablo 24. Tedavi Grupları ve Sağkalım Oranları

Tablo 25. Tedavi Grupları Arası Sağkalım Oranları

Tablo 26. Evrelere Göre Tedaviler Arası Sağkalım Oranı

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Genel Sağkalım (n=206)

Şekil 2. BCLC Evreleri ve Sağkalım Oranları

Şekil 3. Child-Pugh Sınıfları ve Sağkalım Oranları

Şekil 4. Etiyolojiye Göre Sağkalım

Şekil 5. Tedavi Grupları ve Sağkalım Süreleri

Şekil 6. Rezeksiyon ve RF Tedavileri arası Sağkalım Oranları

Şekil 7. TAKE ve TARE Tedavileri Arasındaki Sağkalım Oranları



## **KISALTMALAR**

|               |                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| <b>AASLD</b>  | : American Association for The Study of Liver Diseases |
| <b>AFB1</b>   | : Aflatoksin B1                                        |
| <b>AFP</b>    | : Alfa-fetoprotein                                     |
| <b>AFP-L3</b> | : Lektin bağı alfa-fetoprotein                         |
| <b>ALT</b>    | : Alanin-amino transferaz                              |
| <b>ALP</b>    | : Alkalen fosfataz                                     |
| <b>APRI</b>   | : AST-Trombosit indeksi                                |
| <b>AST</b>    | : Aspartat -amino transferaz                           |
| <b>BCLC</b>   | : Barcelona Clinic Liver Cancer                        |
| <b>BT</b>     | : Bilgisayarlı Tomografi                               |
| <b>CNI</b>    | : Calcineurin İnhibitörü                               |
| <b>DCP</b>    | : Des-gamma-carboksi Protrombin                        |
| <b>DM</b>     | : Diyabetes Mellitus                                   |
| <b>DNA</b>    | : Deoksiribo Nükleik Asit                              |
| <b>EASL</b>   | : The European Association for The Study of The Liver  |
| <b>FDA</b>    | : Food And Drug Administration                         |
| <b>FDG</b>    | : Fluro-deoksi Glukoz                                  |
| <b>FIB-4</b>  | : Fibrosis-4 indeksi                                   |
| <b>GGT</b>    | : Gamna-glutamil transferaz                            |
| <b>INR</b>    | : International Normalized Ratio                       |
| <b>HBcAg</b>  | : Hepatit B core Antigen                               |
| <b>HBeAg</b>  | : Hepatit B e Antigen                                  |
| <b>HBsAg</b>  | : Heaptit B surface Antigen                            |
| <b>HBV</b>    | : Hepatit B Virüsü                                     |
| <b>HCV</b>    | : Hepatit C virüsü                                     |
| <b>HDV</b>    | : Hepatit D virüsü                                     |
| <b>HE</b>     | : Hepatik Ensefalopati                                 |
| <b>HH</b>     | : Herediter Hemokromatozis                             |
| <b>HIV</b>    | : Human Immunodeficiency Virus                         |

|              |                                        |
|--------------|----------------------------------------|
| <b>HPVG</b>  | : Hepatik Portal Venöz Gradient        |
| <b>HSK</b>   | : Hepatoselüler Karsinom               |
| <b>HT</b>    | : Hipertansiyon                        |
| <b>LDH</b>   | : Laktat dehidrogenaz                  |
| <b>MAA</b>   | : Makroagregat Albumin                 |
| <b>MELD</b>  | : Model for End-Stage Liver Disease    |
| <b>MRG</b>   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme        |
| <b>NAFLD</b> | : Non-alcoholic Fatty Liver Disease    |
| <b>NASH</b>  | : Non-alcoholic Steatohepatit          |
| <b>PEI</b>   | : Perkütan Etanol Enjeksiyonu          |
| <b>PET</b>   | : Pozitron Emisyon Tomografisi         |
| <b>PVT</b>   | : Portal Ven Trombozu                  |
| <b>PT</b>    | : Protrombin Time                      |
| <b>RFA</b>   | : Radyo Frekans Ablasyon               |
| <b>RNA</b>   | : Ribonükleik asid                     |
| <b>SIRT</b>  | : Selektif Internal Radyasyon Terapisi |
| <b>SVR</b>   | : Sürekli Virolojik Yanıt              |
| <b>TAKE</b>  | : Trans-arteriyel Kemoembolizasyon     |
| <b>TARE</b>  | : Trans-arteriyel Radioembolizasyon    |
| <b>TNM</b>   | : Tümör Nod Metastaz                   |
| <b>TKI</b>   | : Tirozin Kinaz İnhibitörü             |
| <b>UNOS</b>  | : United Network for Organ Sharing     |
| <b>USG</b>   | : Ultrasonografi                       |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HSK), karaciğerin en yaygın primer tümörüdür ve ölüm oranı tüm solid tümörler arasında akciğer ve kolon karsinomlarının ardından üçüncü sıradadır.(5) Bu hastalığın tedavisindeki gelişmelere rağmen, HSK için 5 yıllık sağ kalım oranları diğer tümörlere kıyasla daha düşüktür.(10) Karaciğer nakli ve cerrahi rezeksiyon sadece iki küratif tedavi seçeneğidir; karaciğer nakli en iyi tedavi stratejisi olmaya devam etmektedir. Uygulanabilirlik olarak karaciğer naklinin kullanımı günümüzde organ yetersizliği nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca HSK tarama yöntemlerinin önerilmesine rağmen genelde ileri evrede saptandığı için karaciğer nakli ve rezeksiyon şansı ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Bu tedaviler; radyofrekans ablasyon (RFA), trans-arteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) ve sistemik tedavilerdir. Bu tedaviler hem hastalığın progresyonunu önleme, hem remisyonda tutma hem de küratif tedaviler için köprü tedavi vazifesi görebilmektedir. Uygun tedavi veya tedavi kombinasyonunun seçimi karaciğer parankiminin işlevi, hastanın genel durumu ve tümörün boyutu gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Bu faktörlerin değerlendirilmesi ve tedavi modalitelerinin tartışılması için HSK’da multidisipliner tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşımda gastroenteroloji-hepatoloji, genel cerrahi, radyoloji, onkoloji, nükleer tıp bölümlerinin ortak kararı ile tedavi belirlenir. Multidisipliner tedavinin HSK’da prognozu olumlu etkilediği çalışmalar ile gösterilmiştir.(1, 2, 3, 4) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü’nde 2011 yılından bu yana HSK hastalarında tedaviler multidisipliner toplantılar ile kararlaştırılmaktadır.

Bu çalışmada amaç merkezimizde takipli HSK hastalarında multidisipliner yaklaşım ile tedavi sonuçlarını araştırmaktır. Ayrıca HSK hastalarının demografik, klinik ve biyokimyasal özelliklerini ve prognoza etki eden faktörleri saptamak ikincil amacımızdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Hepatoselüler karsinom (HSK) karaciğerin primer malign tümörüdür. Primer karaciğer kanserlerinin %80'den fazlasını oluşturur.(18) İkinci sırada kolanjiyoselüler karsinom vardır. Dünya genelinde erkeklerde 5. kadınlarda 7. en sık kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin en sık 3. nedenidir.(5) Erkeklerde, kadınlara kıyasla HSK gelişme oranı 2-4 kat daha yüksektir.(19)

HSK tanı yaşı dünyanın farklı bölgelerine göre değişmektedir. Japonya, Kuzey Amerika, Avrupa ülkelerinde ortalama 60 yaş civarında ortaya çıkar iken, Asya'nın bazı bölgelerinde ve çoğu Afrika ülkelerinde tanı 30-60 yaş aralığındadır. En erken HSK tanı yaşının görüldüğü bölge Batı Afrika ülkeleridir (30 yaş).(18) HSK oranları özellikle Doğu/Güneydoğu Asya ve Afrika'da yüksek, Avrupa'nın güneyinde, orta ve yüksek gelirli ülkelerde düşüktür.(9)

HSK insidansı ve mortalitesinde önemli düzeyde küresel farklılıklar görülür. Bu insidans ve mortalite; enfeksiyöz ve çevresel risk faktörleriyle karşılaşma zamanı ve düzeyi, mevcut sağlık hizmetlerinin etkinliği, erken tanı şansının sağlanabilmesi ve etkin tedavi seçeneklerinin varlığına bağlı olarak değişir.

### **2.2. RİSK FAKTÖRLERİ**

HSK patogenezi karmaşıktır ve hücre siklus de-regülasyonu, DNA metilasyon değişimi, kromozomal instabilite, immünmodülasyon, HSK kök hücrelerinde ve mikroRNA(miRNA) disregülasyonunda artış gibi multiple moleküler düzeyde sorunu içerir.(16)

Hastalık gelişimi altta yatan etyolojiye bağlı olarak değişmekle birlikte HSK vakalarının çoğu (%80-90) sirotik karaciğer zemininde gelişir.(17) Dolayısı ile herhangi bir nedenle gelişmiş sirotik karaciğer hastalığı takibinin herhangi bir döneminde hasta HSK gelişimi açısından risk altındadır.

Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) şu anda HSK için en önemli küresel risk faktörleridir. Ancak bunların önemi yıllar içinde azalmaktadır. Rutin HBV aşılmasının etkisi, aşılanan gruplar yaşlandıkça daha belirgin olacaktır. Ek olarak, hem HBV hem HCV ilişkili kronik enfeksiyonlar için etkin tedaviler, viral ilişkili HSK oranlarındaki azalmaya katkıda bulunacaktır.

Alkol, Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), Obezite, Tip 2 DM, Otoimmün karaciğer hastalıkları, sigara ve aflatoxin diğer önde gelen risk faktörleridir.(9) Son yıllarda tüm dünyada NAFLD etyolojide hızla önde gelen sebepler arasında olmaya başlamıştır. Yüksek gelirli ülkelerde aşırı alkol tüketimi, sigara kullanımı, obezite, diabetes mellitus, ailesel/genetik faktörler ve yanlış beslenme alışkanlıkları HSK gelişiminde daha ön planda risk faktörü iken, Afrika ve Doğu Asya'da aflatoxin maruziyeti HSK için önemli bir risk faktörü haline gelmektedir.(5)

### **2.2.1.Viral Enfeksiyonlar**

#### **2.2.1.1. Hepatit B Enfeksiyonu**

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesine ait kısmen çift sarmallı, zarflı DNA virüsüdür. Küçük bir viral genomu (3,2 kb) vardır. Genom beş ana proteini (polimeraz, HbcAg, HbeAg, HBsAg, X proteini) kodlayan dört gen içerir (P geni, preC/C geni, S geni, X geni). X protein (HBx) HBV patogeneğinde ve viral replikasyonda önemli rol üstlenir ve HSK karsinogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilir.(27) HBV karaciğer hücrelerinde mutasyonlara neden olarak HSK'ya yol açan nekroinflatuvar hastalığı tetikler. Virüse karşı gelişen bağışıklık yanıtı karaciğer hasarının ana nedenidir.(21) HBV taşıyıcılarında tümör dokusu değerlendirmelerinde HBV DNA'nın yaygın şekilde genoma entegre olduğu görülmüştür.(20)

HBV enfeksiyonun seyrini ve antiviral tedaviye cevabı etkileyebilen 10 farklı genotip vardır(A-J). HBV genotip C, diğer genotiplere kıyasla daha yüksek siroz ve HSK riskiyle ilişkilendirilmiştir. HBV enfeksiyonuna sahip hastada yaşam boyu HSK gelişme insidansı %10-15 olarak raporlanmıştır.(27)

HBV diğer hepatotropik virüsler arasında siroz olmadan da HSK geliştirme özelliğine sahiptir. Ancak HBV ilişkili HSK olgularının çoğu (%70-90) sirozlu hastalardır.(28)

HSK insidansı, kişinin aktif HBV enfeksiyonu varlığı ve/veya siroz olup olmamasına bağlı olarak değişir. HBV enfekte hastalarda HSK riskini arttıran faktörler arasında **demografik özellikler** (erkek cinsiyet, ileri yaş, ailede HSK öyküsü, Asya veya Afrika kökenli olmak), **viral yüke bağlı faktörler** (yüksek HBV replikasyon seviyesi, HBV genotipi, enfeksiyonun süresi ve HCV ve/veya HIV ile eş zamanlı enfeksiyon) ve **çevresel faktörler** (aflatoksin maruziyeti, alkol, sigara, obezite, diyabet gibi) bulunur.(20)

HBV DNA'nın dolaşımdaki seviyesi ile HBV genom entegrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasıyla birlikte HBeAg seviyesi ve HBV genom entegrasyonu arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır.(25) Bu da virüsün replikasyon kapasitesinin HBV entegrasyonunu yakından etkileyebileceğini düşündürmüştür.

Kronik HBV enfeksiyonu prevalansı %2'den yüksek olan ülkelerde HSK insidansı ve mortalite oranları artmaktadır. Prevalansın yüksek olduğu bu ülkelerde HBV enfeksiyonunun yaklaşık %80'i perinatal dönemde veya erken çocukluk döneminde edinilmiştir. HBV aşılama programları, HSK önleme stratejilerinde önemli rol oynamaktadır. Tayvan'da yapılan neonatal HBV aşılama çalışmasının 30 yıllık raporu, aşılanmanın başladığı dönemde doğan gruplarda HSK insidansının %80 azaldığı ve mortalitenin %92 azaldığını göstermiştir.(22) Aynı şekilde 1992 yılından bu yana dünya genelinde evrensel çocukluk HBV aşısı uygulanmaktadır ve Asya ülkelerinde olduğu gibi aşılanmış kohortlarda Kronik HBV prevalansının %90 azaldığı gösterilmiştir.(27)

HSK'lardaki erkek baskınlığı ile uyumlu olarak, erkeklerde kadınlara göre tümör genomlarında HBV entegrasyonları daha yüksek saptanmış. Özellikle kromozom 2 ve 17'de erkeklerde geniş genomik bölgelere entegre olduğu gözlemlenmiş. Kromozom 17'deki birçok genin hepatokarsinogeneizde önemli rolü olduğu

bilinmektedir. Bu genler arasında TP53, tümör baskılayıcı ve karaciğer rejenerasyonunun ana inhibitörü MKK4 bulunur.(25)

HBV için mevcut tedavi seçenekleri HSK riskini azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz. HBV tedavisinin her aşamasında optimal karaciğer fonksiyonunun korunması mutlak öneme sahiptir.

Hepatit D Virüsü; 36 nm boyutunda hibrit ve defektif bir virüstür. 1.7 Kb'lık tek sarmallı dairesel RNA genomu içerir. İnfektif olabilmek için HBV'ye ihtiyaç duyar ve onkogenik bir virüstür. HBV ile eş zamanlı enfeksiyon gelişirse; süperenfeksiyon, mevcut HBV enfeksiyonu tanılı hasta HDV ile enfekte olur ise koenfeksiyon olarak adlandırılır. HBV süperenfekte bireylerin %90'ından fazlasında kronik enfeksiyon gelişir ve enfeksiyon sonrası 5-10 yıl içinde %70-80'inde karaciğer sirozu gelişir.(27)

#### **2.2.1.2. Hepatit C Enfeksiyonu**

Kronik HCV enfeksiyonu, HSK için kesin bir risk faktörü kabul edilmekte ve riski 15-20 kat artırmaktadır.(23) HCV konak hücre genomuna entegre olmayan bir RNA virüsüdür ve bu nedenle tümörögenezisin ana başlatıcısı olması muhtemel değildir. Bunun yerine HCV ile ilişkili HSK vakalarının yaklaşık %90'ında siroz saptanması nedeniyle HCV'nin tekrarlayan hasar, rejenerasyon ve fibrozis yoluyla tümörögenezisi teşvik ettiği düşünülmektedir.

HCV enfekte hastalarda HSK riskini artıran faktörler; erkek cinsiyet, hispanik etnisite, genotip 3, enfeksiyon süresi uzunluğu, HBV ve/veya HIV koenfeksiyonu, obezite varlığı, diyabetes mellitus, sigara ve alkoldür.(23) HSK insidansını azaltan ana faktör, antiviral tedavi ile elde edilen sürekli virolojik yanıt (SVR) olarak bilinmektedir. Direkt etkili antiviral tedavisine ilişkin birçok çalışma ve bu çalışmaların meta-analizleri, SVR elde edilen kişilerde HSK riskinin %50 ile %80 arasında azaldığını göstermiştir.(24 )

HCV ilişkili HSK'nın post endüstriyel toplumlarda yaygın olduğu; HBV-HDV ilişkili HSK'nın ise gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın olduğu saptanmıştır.

HCV-HBV ko-enfekte olan bireylerde, HBV veya HCV mono enfeksiyonuna kıyasla HSK riski daha yüksektir.(27)

### **2.2.2. Alkolik Karaciğer Hastalığı**

Alkol, uluslararası kanser araştırma kuruluşu tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır. Alkol alım düzeyi, cinsiyet, yaş, obezite, diyabet, bağırsak mikrobiyal dengesizlik ve genetik varyantlar alkole bağlı siroz ve HSK gelişiminde önemli faktörlerdir. Alkole bağlı siroz hastalarında HSK insidansı yıllık %0,9 ile %5,6 arasında değişmektedir.(31)

Alkol ilişkili HSK'ya bağlı ölüm oranlarında bölgesel büyük farklılıklar vardır, en yüksek oran Avrupa'da (%35), en düşük oran ise Doğu Akdeniz bölgesi'nde (%10) bulunmuştur.(32)

### **2.2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya çapında karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir. Genellikle metabolik sendrom (hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi, santral obezite) ile ilişkilendirilen NAFLD patogenezi, disfonksiyonel santral yağ dokusu ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve anti-inflamatuvar bir molekül olan adiponektin düzenlenmesinde bozulmaya yol açar. Bu hepatositlerde lipid birikimine ve lipotoksisiteye neden olur. Ardından gelen karaciğerde inflamatuvar yanıt, hastaların %25'inde non-alkolik steatohepatit (NASH) gelişmesine neden olur. Hasarın devam etmesi sonucunda hastaların yaklaşık %20'sinde (NAFLD hastalarının %5'i) siroz meydana gelir.(33) NAFLD risk faktörleri arasında, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, erkek cinsiyet ve yaş bulunur.(34)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve NASH olan hastalarda HSK gelişimine yol açan karsinojenik mekanizmalar karışıktır. Kronik karaciğer hastalığının çoğunda HSK gelişim sürecinde önce siroz meydana gelirken, NAFLD ilişkili HSK'da siroz olmadan da HSK gelişebilir.(33)

#### **2.2.4. Diğer Risk Faktörleri**

##### **Obezite;**

Obezite birçok epidemiyolojik çalışmada tarafından da vurgulandığı gibi, tek başına veya kofaktör olarak toplam HSK yüküne büyük katkısı bulunmaktadır. Obezite HSK riskini tek başına 2 kat arttırırken, HCV enfeksiyonu olan vakalarda 4 kat artış gözlenlenmiş olup bir sinerjistik etki gözlenmiştir.(35) 9 gözlemsel çalışmayı kapsayan ve toplamda 1,5 milyondan fazla kişiyi içeren bir meta-analiz, obez bireylerde HSK'ya bağlı ölüm riskinin 2 kat arttığını göstermiştir.(37)

Obezite tek başına HSK riskinde artışa ve kansere bağlı mortaliteye neden olurken aynı zamanda obezite ile birlikte gelen komorbitelerin (kardiyovasküler kalp hastalığı, böbrek hastalığı, ve metabolik sendromun getirdikleri) hastaların morbidite ve mortalitesine büyük katkı sağladığı düşünülmektedir.

##### **Diyabetes Mellitus;**

Genel popülasyonda diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi hastalıkların HCC ile ilişkisi incelenmiş ve The European Association for the Study of the Liver (EASL) DM'yi HSK için bir risk faktörü olarak kabul etmektedir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı'nın kendisi de diyabet gelişimine neden olmaktadır. Dolayısıyla DM ve HSK arasındaki ilişkinin bir kısmı ters nedensellikten de kaynaklanabilir. Japonya'da yapılan büyük bir kohort çalışmasında, malignite riski Tip 2 DM'li hastalarda, Tip 2 DM olmayanlara göre %20 daha yüksek bulunmuş ve bu malignitelerin büyük çoğunluğu HSK ile ilişkilendirilmiştir.(36) Yine başka bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda HSK gelişme riskinin, sirozun varlığı veya altta yatan karaciğer hastalığı etiolojisine bağlı olmaksızın 2,5 ile 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(38)

##### **Sigara;**

Sigara içmek dünyada önlenabilir kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Tütünün birçok bileşeni karsinogen olarak bilinmektedir. Japonya'dan büyük bir meta-analizde

12 kohortun 9'u ve 11 vaka-kontrol çalışmasının 5'i sigara ve HSK arasındaki ilişkiyi göstermiş ve bu çalışmaların 4'ünde doz yanıt ilişkisi saptanmıştır.(44)

### **Aflatoksin;**

Aflatoksinler, özellikle *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* gibi toksijenik küf mantarları tarafından üretilirler. Bu küf mantarları toprakta, otta, çürüyen bitkilerde ve tahıllarda yaşarlar. Aflatoksin toksisitesi, toksine akut veya kronik maruziyet sonucu ortaya çıkar. Aflatoksinler arasında en güçlü hepatokarsinojen olan Aflatoksin B1 (AFB1) dir.(45) HSK aflatoksin maruziyetinin iyi tanımlanmış bir sonucudur ve tüm dünyadaki HSK vakalarının %4,6 ile %28,2'si aflatoksin maruziyeti nedenli olabilir.(46) Bu geniş aralık nedeni olarak bölgesel farklılıklar gösterilebilir. Dozdan bağımsız olarak tüm maruziyetler kanser riski üzerinde kümülatif etkiye sahiptir. Prognoz; doz, maruziyet süresi, hastanın beslenme durumu, bağışıklık ve sağlık durumu gibi faktörlere bağlıdır.

### **Hemokromatozis;**

Hereditör Hemokromatozis'li (HH) hastalarda HSK riski genel popülasyona göre 20 kat daha yüksektir.(47) Karaciğerde demir birikimine bağlı olarak siroz, HSK ve diğer komplikasyonlara yol açar. HH hastaları HSK tanısı aldığı anda neredeyse her zaman siroz mevcuttur.(48) HH hastalarının %8-10'unda HSK gelişir ve HSK bu hastaların %45'inin ölümünden sorumludur.

### **Alfa-1 antitripsin eksikliği;**

Alfa-1 antitripsin eksikliği (özellikle ZZ fenotipi), siroz olmadan ortaya çıkabilen yüksek HSK riski ile ilişkilendirilmiştir.

### **Otoimmün hepatit;**

Otoimmün hepatit, interface hepatiti, hipergamaglobulinemi ve otoantikörler ile karakterize bir hastalıktır. EASL'ın otoimmün hepatit kılavuzu, altta yatan sirozu olan hastalarda HSK taramasını önermekle birlikte, AASLD aynı hastalarda tarama önermemektedir. Sonuç olarak otoimmün hepatit ve HSK ilişkisi için tarama açısından fikir birliği yoktur.

Otoimmün hepatit hastalarında HSK gelişimi açısından yapılan büyük bir sistematik review ve meta-analizde; siroz gelişimi HSK için baskın bir risk faktörü olduğu saptanmış ve otoimmün hepatit tanısı sırasında sirozu olmayan hastaların HSK görülme oranı oldukça düşük saptanmış. Bu bize otoimmün hepatit hastalarının, hastalık şiddetinin ve siroza gidişi artırabilecek diğer risk faktörlerinin düzenli izlenmesini ve tıbbi tedaviye rağmen siroza ilerleyen hastalarda HSK taramasının başlatılmasının önemini göstermektedir.(49)

### **2.3. Hepatoselüler Kanser Klinik Özellikleri**

Hepatoselüler kanserin klinik prezentasyonu, hastalığın evresine ve hastanın karaciğer hastalığının şiddetine bağlıdır. Arka planda sirozu olmayan hastalarda HSK erken evrede asemptomatik olarak rastlantısal tanı alabilir. Sirozu olan HSK hastalarında; karaciğer yetmezliğinin kötüleşen sarılık, kaşıntı, hepatik ensefalopati(HE), asit, üst karında hissedilen kitle, ateş, halsizlik, kilo kaybı, erken doyma hissi ve kaşeksi gibi semptomlar ile birlikte prezente olabilir.

Karın ağrısı HSK için en yaygın prezentasyon şeklidir. HSK hastalarında; hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, diyare, dermatomiyozitis gibi paraneoplastik sendromlar ortaya çıkabilir. Semptomatik hastalar varis kanaması, intraperitoneal kanama, tıkanma sarılığı, piyojenik karaciğer apsesi ile gelebilir. HSK'nın en yaygın ekstrahepatik metastazı, sırasıyla akciğer, intra-abdominal lenf nodları, kemik ve adrenal bezedir.(39)

### **2.4. Biyokimyasal Belirteçler**

Karaciğer testleri arasında; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) ilk değerlendirmede yüksek olabilir. Karaciğer rezervinin azaldığı hastalarda yüksek INR (uluslararası normalize edilmiş oran) ve protrombin zamanı (PT), düşük albümün, trombositopeni, anemi, hiponatremi veya hipoglisemi gibi laboratuvar sonuçları görülebilir. Kronik hepatit veya siroz ilişkili HSK hastalarının bu bulgularla başvurma olasılığı daha yüksektir.

Serum belirteçleri HSK riskini etkili bir şekilde tahmin edebilir. Alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki değişiklikler HSK riski ile ilişkilidir ( $p<0.001$ ).<sup>(29)</sup>

#### **2.4.1. Alfa-Fetoprotein**

HSK için en sık kullanılan belirteç serum alfa-fetoprotein (AFP) konsantrasyonudur. Alfa-fetoprotein, fetal yolk kesesi ve fetal karaciğer tarafından gebelik sırasında üretilen bir serum glikoproteinidir. Yüksek serum AFP düzeyleri ileri evre HSK için tipiktir fakat bu tümör boyutu veya invazyon ile ilişkili değildir. Küçük HSK'ların yaklaşık %40'ı AFP salgılamaz, aynı zamanda erken evre siroz olmayan HSK hastalarında serum AFP düzeyleri genellikle normaldir.

Serum AFP düzeyinin duyarlılığı %66 özgüllüğü ise %80'dir.<sup>(39)</sup> Dolayısıyla AFP tek başına HSK öngörmede başarılı değildir. Bu yüzden tarama amacıyla tek başına değil ultrasonografi ile kombinasyon şeklinde kullanımı önerilmektedir.

Serum AFP düzeyleri; kronik hepatit, siroz, gebelik ve diğer germ hücreli ve non-germ hücreli tümörlerde de yüksek olabilir.

#### **2.4.2. Diğer Serum Belirteçleri**

Diğer serum belirteçleri arasında des-gamma-karboksi protrombin (DCP), lektin bağlı alfafetoprotein(AFP-L3), Qglisikan-3, osteopontin, annexin A2, açilkarnitin, alfa-fukozidaz, ve golgi protein 73 vardır. Bu belirteçler HSK'da yüksek olabilir fakat klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. AFP ile karşılaştırıldığında diğer serum belirteçlerinin hiçbiri üstün doğruluk göstermemiştir.<sup>(50)</sup>

AST ve trombosit indeksi (APRI) ile Fibrosis-4 indeksi (FIB-4); hepatit enfeksiyonu olan hastalarda HSK riskini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. APRI yüksek özgüllüğe ve düşük duyarlılığa sahipken, FIB-4 düşük özgüllüğe ve yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle her ikisinin birleşik tahmin edici etkisi daha üstündür.<sup>(30)</sup> APRI'ya kıyasla, FIB-4 HCV enfeksiyonuna bağlı HSK'yı tahmin etmekte daha yüksek bir tanısal performansa sahiptir.

## 2.5. Tarama ve Tanı

Hastaları bir tarama programına dahil etmenin amacı risk altındaki gruplarda hastalığı erken saptamak ve bu hastalar için potansiyel olarak küratif tedavilerin uygulanmasını sağlamaktır.(51) HSK hastalarının çoğu tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu geç ve tedavi edilemez bir aşamada tanı almaktadır.(52)

HSK riskini tahmin etmek için çeşitli risk skorları geliştirilmiştir. PAGE-B risk skoru; antiviral tedavi gören Avrupa popülasyonu için geliştirilmiştir. REACH-B, GAG-HCC, CU-HCC risk skorları tedavi görmeyen Asya popülasyonu için geliştirilmiştir. Mevcut risk skorları yaş, cinsiyet, ve HBV DNA viral yükü kullanarak risk tahmin etmektedir. CU-HCC ve GAG-HCC siroz için parametreler içermektedir. Ancak hiçbir skorlama sistem DM veya HT gibi eşlik eden hastalıkları dikkate almamaktadır.(26)

AASLD, EASL ve çoğu uluslararası kurum, yüksek risk grubundaki kişilerin tarama programına dahil edilmesini önermektedir.(53) Siroz, bu malignite için en büyük risk faktörünü temsil eder ve tarama ve sürveyans için ana endikasyondur.(13) EASL'in tarama önerdiği gruplar; sirotik hastalar, aktif HBV enfeksiyonu olan veya ailede HSK öyküsü olan non-sirotik HBV taşıyıcıları, kronik HCV enfeksiyonu olan ve ileri fibrozisi(F3) olan non-sirotik hastalardır. Non-sirotik ve non-viral karaciğer hastalığı olan; NAFLD, alkolik steatohepatit, otoimmün karaciğer hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, hemokromatozis, Wilson hastalığı gibi hastalarda HSK insidansı ile ilgili sınırlı bilgi nedeniyle kılavuzlar standart tarama önermemektedir. Mevcut kanıtlar bu hastalarda siroz gelişimi sonrasında HSK ortaya çıktığını göstermektedir, bu nedenle bu hastalar öncelikle siroz açısından takip altında tutulmalıdırlar.(53)

AASLD, her 6 ayda bir alfa-fetoprotein (AFP) olsun ya da olmasın, ultrasonografi (USG) kullanılarak takip yapılmasını önerir.(14) Ortalama tümör ikiye katlanma süresi 4 ile 6 ay olması nedeniyle çoğu klinik kılavuz 6 aylık taramayı önermektedir.

AASLD; sirozu veya HBV'si olan karaciğer nodülü olan hastalar için şu önerileri geliştirmiştir; 1-USG ile tespit edilen 1 cm den küçük nodüller 3 aylık aralıklarla takip edilmeli ve iki yıl takipte büyüme kanıtı yoksa rejeneratif nodül olarak

değerlendirilmeli. 2- 1 cm den büyük nodüller kontrastlı dinamik Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmeli, 2a-görüntülemelerde HSK tipik özellikleri saptanır ise teşhis konulmuş olur, 2b-kontrastlı görüntülemelerde tipik özellikler saptanamaz ise ikinci bir görüntüleme ya da biyopsi düşünülebilir.(55)

Görüntüleme, HSK'lı hastaların tanı, tedavi ve takibinin tüm aşamalarında ilk ve en önemli aşamalardan biridir. HSK; USG, BT veya MRG ile teşhis edilebilir.

Ultrasonografi (USG): HSK taraması ve takibi için yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan bir testtir. Duyarlılığı %51-87 özgüllüğü %80-100'dür.(39) HSK genellikle USG'de hipoeoik bir nodul olarak karakterize edilir. Mikro damla kontrast ajanları ile yapılan kontrastlı USG, geleneksel USG'ye ek teşhis değeri sağlar.(54)

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Trifazik BT taraması ile HSK tespiti için kullanılan görüntüleme kriterleri; arteriyel fazda hiper kontrastlanma ve portal venöz fazda karaciğer arka planına göre hızlı atılımın (washout) gözlenmesini içerir. Kontrastlı BT'nin lezyon başına duyarlılığı %65, özgüllüğü %96'dır.(39) 2 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılık %40'a düşer ve 2 cm veya daha büyük lezyonlarda pozitif prediktif değeri %92'den fazladır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): T1 ağırlıklı görüntüler fibröz, yağ ve nekroz derecesine bağlı olarak izointens veya hiperintens olabilir. T1 görüntülerde hiperintens görünen lezyonlar genellikle iyi diferansiye tümörlerdir ve T2 görüntülerde izointens olarak görünürler. Kötü veya orta derecede diferansiye tümörler T1 görüntülerde izointens, T2 görüntülerde hiperintens olarak görünür. Kontrastlı MRG'nin duyarlılığı %77-90, özgüllüğü %84-97'dir.(39)

18-fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET): HSK tanı kılavuzlarında düşük duyarlılık nedeniyle yer almamaktadır. Duyarlılık %50-68 arasında değişir. FDG-PET'in ekstrahepatik yayılım değerlendirmesindeki rolü de aynı şekilde düşük duyarlılık nedeniyle sınırlıdır ve bu amaçla BT, MRG, Toraks BT ve Kemik Sintigrafisi önerilmektedir.(56)

Karaciğer Biyopsisi: HSK için rutin olarak yapılmaz çünkü tümör yayılımı ve kanama riski ile ilişkili olabilir. Uygun bölgeden doku elde edilememesi durumunda yanlış negatif sonuçlar verebilir. Karaciğer biyopsinin duyarlılığı tümörün büyüklüğüne bağlı olarak %66-93 arasında değişirken pozitif prediktif değeri ve özgüllüğü %100'dür.(39) Perkütan iğne biyopsisi ile tümör iğne yolu boyunca yayılabilir ve bu risk %3'tür.(55)

Dinamik trifazik BT ve MRG, HSK için ilk tercih edilen tanı yöntemleridir. BT'de görülen karakteristik özellikler saptandığında HSK tanısı histopatolojik doğrulama gerekmeksizin konabilir.(54)

## 2.6. Evreleme

HSK'da evreleme tedaviyi belirlemede ve hastalığı yönetmede kritiktir. HSK tanısı konulduğunda evreleme için Toraks BT önerilmektedir. En yaygın kullanılan evreleme sistemi Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BLCL) sistemidir. Diğer evreleme sistemleri arasında; TNM, Okuda, Fransız klasifikasyonu, Çin Üniversitesi Prognostik İndeksi (CUPI), Japon Entegre Evreleme sistemi (JIS) ve Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (CLIP) bulunmaktadır.

Farklı evreleme sistemleri arasında BLCL klasifikasyonu; görüntüleme bulguları, karaciğer fonksiyonu ve hastanın performans durumu gibi klinik faktörleri içerir ve her tümör evresi için bir tedavi algoritması önerdiği için yaygın olarak kullanılır.(57)

Tümör-Lenf Nodu-Metastaz(TNM) sistemi; Hastanın performans durumu ve karaciğer fonksiyon kapasitesini dikkate almaz ve patoloji temelli bir sistemdir. HSK vakalarının sadece %20'si cerrahi ile tedavi edilebilir, bu da TNM sisteminin kullanımını zorlaştırır.(58)

**Tablo 1. TNM Evrelemesi**

| Primer Tümör (T) |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| <b>Tx</b>        | Primer tümör değerlendirilemiyor |
| <b>T0</b>        | Primer tümör kanıtı yok          |

|                                  |                                                                                                 |            |          |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|
| <b>T1</b>                        | Vasküler invazyon olmaksızın soliter tümör                                                      |            |          |
| <b>T2</b>                        | Vasküler invazyon olan soliter tümör veya <5 cm multiple tümör                                  |            |          |
| <b>T3a</b>                       | Multiple tümör >5cm                                                                             |            |          |
| <b>T3b</b>                       | Portal ven veya hepatik ven majör dalına invaze olan herhangi bir boyda tek veya multiple tümör |            |          |
| <b>T4</b>                        | Safra kesesi veya visseral peritonium dışında komşu organa direk invazyon                       |            |          |
| <b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b> |                                                                                                 |            |          |
| <b>Nx</b>                        | Lenf nodu değerlendirilemiyor                                                                   |            |          |
| <b>N0</b>                        | Lenf nodu metastazı yok                                                                         |            |          |
| <b>N1</b>                        | Lenf nodu metastazı var                                                                         |            |          |
| <b>Uzak Metastaz (M)</b>         |                                                                                                 |            |          |
| <b>M0</b>                        | Uzak metastaz yok                                                                               |            |          |
| <b>M1</b>                        | Uzak metastaz var                                                                               |            |          |
| <b>EVRE</b>                      | <b>T</b>                                                                                        | <b>N</b>   | <b>M</b> |
| <b>1</b>                         | T1                                                                                              | N0         | M0       |
| <b>2</b>                         | T2                                                                                              | N0         | M0       |
| <b>3A</b>                        | T3a                                                                                             | N0         | M0       |
| <b>3B</b>                        | T3b                                                                                             | N0         | M0       |
| <b>3C</b>                        | T4                                                                                              | N0         | M0       |
| <b>4A</b>                        | Herhangi T                                                                                      | N1         | M0       |
| <b>4B</b>                        | Herhangi T                                                                                      | Herhangi N | M1       |

Okuda Prognostik Skorlama Sistemi; tümör boyutu ve sirozun şiddetini değerlendiren üç değişken kullanır (asit miktarı, serum bilirubin düzeyi ve albümin düzeyi). TNM evrelemesinin aksine vasküler invazyon veya nodal metastaz gibi patolojik verileri kullanmaz. Tablo 2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Okuda Evreleme Sistemi**

| <b>KRİTERLER</b>   | <b>PUAN</b> |          |
|--------------------|-------------|----------|
|                    | <b>0</b>    | <b>1</b> |
| Tümör Boyutu       | <%50        | >%50     |
| Asit               | Yok         | Var      |
| Albümin (mg/dl )   | $\geq 3$    | <3       |
| Bilirubin (mg/dl ) | <3          | $\leq 3$ |
| <b>EVRE</b>        |             |          |
| <b>1</b>           | 0 Puan      |          |
| <b>2</b>           | 1-2 Puan    |          |
| <b>3</b>           | 3-4 Puan    |          |

Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Evreleme Sistemi(BLCL); Bu sistem hastaları 0, A, B, C ve D olmak üzere 5 alt gruba ayırır ve alt gruba göre tedavi önerisi sunar. Hastayı tümör boyutu, tümör sayısı, ekstrahepatik yayılım, makrovasküler invazyon, performans durumu, ve Child-Turcote-Pugh skoruna göre değerlendirir. BCLC evreleme sistemi Tablo 3.'te belirtilmiştir. Hasta performans durumunu değerlendirmek amacıyla Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) Performans skalası kullanılır (Tablo 4).

**Tablo 3. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) Evrelemesi**

| <b>BCLC evresi</b>      | <b>ECOG</b> | <b>Tümör boyut, sayı ve invazyon durumu</b> | <b>Child-Pugh</b> |
|-------------------------|-------------|---------------------------------------------|-------------------|
| <b>0 Çok erken evre</b> | 0           | Tek tümör <2 cm                             | A                 |

|                        |     |                                                 |          |
|------------------------|-----|-------------------------------------------------|----------|
|                        |     |                                                 |          |
| <b>A Erken evre</b>    | 0   | Tek tümör <5 cm veya herbiri <3 cm olan 3 tümör | A veya B |
| <b>B Orta evre</b>     | 0   | Tek tümör >5 cm veya multinodüler               | A veya B |
| <b>C İleri evre</b>    | 1-2 | Vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım | A veya B |
| <b>D Terminal evre</b> | 3-4 | Yukarıdakilerin herhangi biri                   | C        |

**Çok Erken Evre HCC (BLCL 0):** Tek tümör ve tümör boyutu <2 cm, herhangi bir invazyonu olmayan, Child A ve ECOG PS:0 olan evreyi tanımlar. Batı'daki hastaların %5-10'u bu evrede teşhis edilirken, Japonya'da bu oran yaklaşık %30'dur.(53) 5 yıllık sağ kalım oranı rezeksiyon ve karaciğer nakli ile %80-90, lokal ablasyon tedavisi ile %70 oranındadır.(59)

**Erken Evre HCC (BCLC A):** Tümör boyutu 2-5 cm arası olan tek tümör veya herbiri için <3 cm 3 ve daha az sayıda tümör, herhangi bir invazyonu olmayan, ECOG PS:0 ve Child A veya B olan evreyi tanımlar. Seçilmiş hastalarda rezeksiyon, karaciğer nakli veya lokal ablasyon sonrası erken evre HSK'lı hastaların 5 yıllık ortalama sağ kalımı %50-70'e ulaşır.(61) Bu evrede tedavisiz sağ kalım ortalama 36 aydır.

**Orta Evre HCC (BCLC B):** Tek tümör >5 cm veya multinodüler, invazyon saptanmayan, ECOG PS:0 ve Child A veya B olan evreyi tanımlar. Tedavisiz ortalama sağ kalım 16 aydır.(68) Bu evre için Trans-arteryel kemoembolizasyon ve sistematik tedavi düşünülebilir. Kemoembolizasyon ile ortalama sağ kalım 20-45 ay arasındadır.(60)

**İleri Evre HCC (BCLC C):** ECOG PS 1-2 olduğu, makrovasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılımın olduğu Child A veya B olan hastaları tanımlar. Beklenen ortalama sağ kalım 6 aydır.(63) Bu evre hastalarda sistematik tedavi seçeneği ön plandadır. Sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin sağ kalıma katkı sağladığını

gösteren veriler mevcuttur.(64) Sorafenib (multitirozin kinaz inhibitörü) ile toplam median sağ kalım 10,7 aydır ve BCLC C hastalarında bu 9,5 ay civarındadır.(53)

**Terminal Evre HCC (BCLC D):** ECOG PS 3-4, Child C olan hastaları tanımlar. Ortalama sağ kalımı 3-4 aydır.(65) Palyatif tedaviler önerilmektedir.

**Tablo 4. ECOG Performans Skalası**

| ECOG PS | TANIM                                                                                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | Tamamen aktif, hastalıktan önceki performansını herhangi bir kısıtlama olmaksızın sürdürebilir                                               |
| 1       | Fiziksel olarak zorlayıcı aktivitelerde kısıtlama var, ancak ayakta durabilen ve hafif işleri yapabilir örneğin; ev, ofis işi gibi           |
| 2       | Ayakta durabilen ve tüm kişisel bakımını yapabilen fakat hiçbir işte çalışamayan, uyanık saatlerin yarısından fazlasında ayakta geçirebilir. |
| 3       | Kişisel bakımını sınırlı ölçüde yapıyor. Uyanık günün yarıdan fazlasında yatıyor veya oturuyor                                               |
| 4       | Tamamen engelli, herhangi bir kişisel bakımını yapamaz, yatağa veya koltuğa bağımlı                                                          |
| 5       | Ölü                                                                                                                                          |

Karaciğer fonksiyonel durumunu belirlemek amacıyla Child Turcote Pugh skorlama sistemi kullanılır. Bu skorlama sisteminde; bilirübin, albümin, protrombin zamanı/INR, asit ve ensefalopati derecesine göre puanlama yapılır.

**Tablo 5. Child Turcote Pugh Skoru**

|                                          | PUAN      |              |           |
|------------------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| Kriterler                                | 1         | 2            | 3         |
| Albümin (g/dl)                           | >3,5      | 2,8-3,5      | <2,8      |
| Bilirübin (mg/dl)                        | <2        | 2-3          | >3        |
| Protrombin zamanı(sn) /INR               | <4 / <1,7 | 4-6/ 1,7-2,3 | >6/>2,3   |
| Asit                                     | yok       | hafif        | Şiddetli  |
| Ensefalopati                             | yok       | Grade 1-2    | Grade 3-4 |
| Grup A: 5-6 (Kompanse hastalık)          |           |              |           |
| Grup B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk) |           |              |           |
| Grup C: 10-15 (dekompanse hastalık )     |           |              |           |

Karaciğer nakli adaylarının öncelik sırasını belirlemek amacıyla MELD-Na skoru (Model for End-Stage Liver Disease) kullanılır. MELD-Na skorunda beş değişken dikkate alınır bunlar; serum bilirubin düzeyi, serum kreatinin düzeyi, serum sodyum

düzeyi, INR ve son 1 hafta içinde 2 ve daha fazla diyaliz öyküsünün olup olmamasıdır.

## **2.7. Prognoz**

HSK hastalarındaki ana klinik prognostik faktörler tümör durumu (tümör sayısı, boyutu, vasküler invazyon varlığı, ekstrahepatik yayılım olması), karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh Skoru) ve hastanın genel sağlık durumudur. Etiyoloji bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.(53) Solid kanserler arasında en kötü prognoza sahip 3 kanserden (özafagus, pankreas, karaciğer) biridir ve 5 yıllık sağkalım %20'nin altındadır.(10) Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü SEER'in (Surveillance, Epidemiology and End Results) veri tabanına göre, Amerika'daki HSK hastalarının ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %19,6'dır ancak metastatik hastalık için bu oran %2,5'e kadar düşebilir.(11)

HSK'nın prognozunu iyileştirmek için önlemenin yanı sıra önemli stratejilerden biri, tümörü erken evrelerde, hasta asemptomatikken ve korunmuş karaciğer fonksiyonuna sahip iken teşhis etmektir, çünkü bu klinik durumda sağkalım yararı olan etkili tedaviler uygulanabilir.

Serum AFP seviyesinin yüksekliği düşük diferansiye HSK ile ilişkilidir ve kötü prognostik faktördür.(40) HBV ilişkili HSK ve serum hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitifliği kötü prognoz göstergesidir ve daha yüksek nüks ile ilişkilidir.(41) Serum HBV DNA yüksekliği ile HSK riski ve nüksü arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.(42) Diyabetes Mellitus (DM), HSK gelişimi için bir risk faktörü olmakla birlikte aynı zamanda kötü prognoz ile ilişkilidir.(43)

## **2.8. Tedavi**

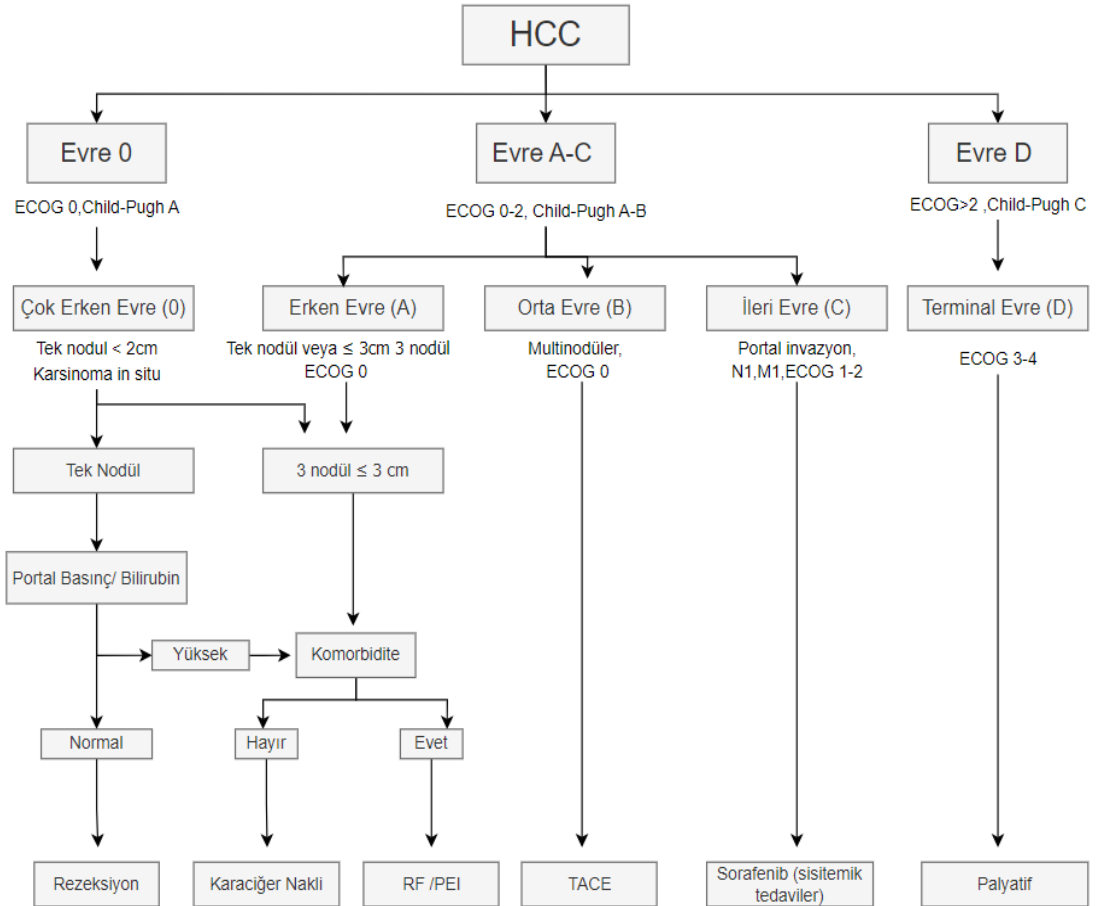
Hepatoselüler kanser son derece heterojen bir kanserdir ve tedavide hasta bazlı değerlendirmeler ile karar vermek gerekmektedir. Benzer hastalık fenotipine sahip hastalar dahi, tedavi yanıtını farklı kılan meloküler düzeyde farklılığa sahip olabilirler.(11) Tedavi seçimi tümör özelliklerine, altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddiyetine, yaşa, hastanın mevcut komorbiditelerine, mevcut tıbbi kaynaklara ve takip ve tedavi edecek uzman erişimine bağlıdır.

Tedavi seçenekleri iki ana başlık altında toplanabilir. Küratif olabilen cerrahi yöntemler; rezeksiyon ve transplantasyon ve cerrahi dışı tedaviler; radyofrekans ablasyon (RFA), transarteriyel-kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel-radyoembolizasyon (TARE) ve sistemik tedaviler ( tirozin kinaz inhibitörleri, immune checkpoint inhibitörleri)'dir.

Erken evre HSK'da; cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli ve lokal ablasyon tedavisi, orta evre HSK'da; katater aracılı lokorejyonel tedaviler, ileri evre HSK'da ise sistemik tedaviler daha ön planda tercih edilir.(15)

Multiple tedavi seçeneğinin olması nedeniyle klinik olarak tedavi kararı verme; hastanın tümör evresine, karaciğer fonksiyon durumuna ve hasta performans durumuna göre uyarlayan multidisipliner bir ekip gerektirir.(6) BCLC Evreleme sistemine göre tedavi algoritması Tablo 6.'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. BCLC Evreleme ve Tedavi Algoritması**



### 2.8.1. Rezeksiyon

HSK için mümkün ise cerrahi seçenekler öncelikle düşünülmelidir. Rezeksiyon, tek tümörü olan ve çok iyi korunmuş karaciğer fonksiyonuna sahip (normal serum bilirubin seviyesi, hepatik venöz basınç gradienti (HPVG)  $\leq 10$  mmHg ve trombosit sayısı  $>100.000$ ) hastalar için ilk seçenek tedavidir. BCLC sınıflamasına göre çok erken (0) ve erken evre (A) hastalar rezeksiyon için adaydır. Rezeksiyon, soliter tümörü olan ve karaciğer rezervi korunmuş hastalar için endikedir.(68) Küçük HSK'ya sahip olan ve Child A olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %70, 10 yıllık sağkalım %35'tir. Aynı zamanda hastalıksız 5 yıl ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %36 ve %22'dir.(66) Rezeksiyon yapılan sirotik hastaların perioperatif mortalitesi %2-3 civarındadır.

Rezeksiyon sonrası HSK nüksünü öngören faktörler arasında tümörün mikro ve makro vasküler invazyonu, tümörün diferansiyasyonu ve satellit nodüllerin varlığı bulunmaktadır. Mikro-vasküler invazyon karakteristik olarak; 2 cm çapında tümörlerin %20'sini, 2-5 cm boyutundaki nodüllerin %30-60'ını ve 5 cm üzeri nodüllerin %60-90'ını içerir.(70) Rezeksiyon sonrası 5 yıllık nüks riski %70'e kadar çıkabilir.(67) Mikrovasküler invazyonu olmayan küçük HSK'ların ( $<2$ cm) 5 yıllık nüks oranı %50-60 arasındadır.(68)

Rezeksiyon güvenliği için alternatif bir ölçü MELD skoru olup, 10 puanın altı eşik olarak kullanır. Klinik olarak önemli portal hipertansiyonu olmayan hastalarda rezeksiyon sonrasında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Trombosit sayısı, rezeksiyon yapılmış HSK vakalarında sağkalımın bağımsız bir göstergesi olarak onaylanmıştır.(69) Bu sonuçtan yola çıkılarak, portal hipertansiyonun her bileşeninin (HPVG, özafageal varisler, splenomegali ve trombosit sayısı) cerrahi öncesi değerlendirilmesi önerilse de, trombosit sayısı hala mevcut olan en erişilebilir portal hipertansiyon parametresidir. Uygulamada HPVG  $<10$  mmHg olan ve portal hipertansiyon belirtileri(varisler, splenomegali veya trombosit sayısı  $<100.000/mm^3$ ) olmayan hastaların seçilmesi rezeksiyon oranını %10'un altına çeker.(71)

### 2.8.2. Karaciğer Nakli

Karaciğer transplantasyonu, hem tümörü uzaklaştırır hem hastalıklı karaciğeri değiştirerek normal karaciğer fonksiyonunu geri getirir. Karaciğer nakline en iyi adaylar Milan kriterlerine uyan hastalardır ve Milan kriterlerini karşılayan rezeksiyona uygun olmayan hastalarda ilk seçenek tedavidir. Birleştirilmiş Organ Paylaşım Ağı Kriterleri (United Network for Organ Sharing (UNOS)) tarafından benimsenmiştir. Bu kriterler; çapı  $\leq 5$  cm tek nodül veya her biri için çapı  $< 3$  cm olan 3 ve daha az sayıda nodül, makrovasküler invazyon olmaması, ekstrahepatik yayılımın olmamasıdır. Perioperatif mortalite %3, nakil sonrası 1 yıllık mortalite %10 civarındadır. Milan kriterlerini karşılayan bir hastanın, karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağkalımı %60-80, 10 yıllık sağkalımı %50'dir ve nakil sonrası HCC nüks oranı %15'ten azdır.(39) Nükslerin %75'i ilk 2 yıl içinde meydana gelir.(77) 61 çalışmadan oluşan bir sistematik incelemede, karaciğer nakli sonrası nüksün ortalama zamanı 13. aydır.(78)

Milan kriterlerinin fazla kısıtlayıcı olduğu ve bazı hastaları dışladığı düşüncesiyle başka kriterler önerilmiştir. Bunlar University of California, San Francisco (UCSF) kriterleri, Up-to-seven kriterleri ve Toronto kriterleri'dir. UCSF kriterleri 2001 yılında tanımlanmıştır. Bu kriterler; Tümör çapı  $\leq 6.5$  cm tek tümör veya her biri için tümör çapı  $\leq 4.5$  cm en fazla 3 nodül ve toplam maximum tümör çapı  $\leq 8$  cm olmalı şeklindedir. UCSF kriterleri ile 5 yıllık sağ kalım %72,2'dir.(72) Up-to-seven Kriterleri; en büyük tümör boyutu  $\leq 7$  cm, toplam tümör sayısı  $\leq 7$  olması ve vasküler invazyonu olmamasıdır. Toronto Kriterleri; ekstrahepatik metastaz olmaması, vasküler invazyon veya safra yoluna trombus olmaması ve kanser ilişkili semptom olmamasıdır. Toronto kriterlerinde tümör boyut ve sayı sınırlaması yoktur.

Milan kriterlerini aşan HSK hastalarında nakil sonrası sağkalım, tümör sayısı ve boyutu arttıkça aşamalı olarak azalmaktadır aynı zamanda serum AFP  $> 20$  ng/mL üzerine çıktıkça nakil sonrası sağkalım azalmaya başlamaktadır.(73)

MELD skoru nakilsiz 3 aylık mortalitenin objektif bir öngörücüsüdür.(74) Farklı parametrelere dayanarak MELD skorunda değişiklik yapılmıştır ve MELD-Na skoru geliştirilmiştir. Sirotik hastalarda hiponatremi 3 aylık ve 1 yıllık yaşam süresinin

bağımsız bir öngörücüsüdür.(75) Bu nedenle Sodyum'un (Na) MELD skoruna eklenmesi, özellikle daha düşük MELD skoruna sahip hastalar için onları organ nakli listesinde öncelikli hale getirmeye yardımcı olarak sağkalım öngörüsünü artırır.(76) Fakat serum Na düzeyi, diüretiklerin ve intravenöz hipotonik sıvıların kullanımı ile değişebilir ve kullanımı sınırlanır. Bu nedenle HSK'lı ve HSK olmayan hastalar arasında eşit organ nakli teşvik edilmesi amacıyla HSK adaylarında MELD istisna puanları verilir. Bununla birlikte donör sayısının azlığı ve bekleme sırasında tümöre bağlı kontrendikasyonların ortaya çıkmasıyla karaciğer nakil listelerinden çıkış olmaktadır. Kadavra karaciğerin bulunmasındaki zorluklar, cerrahi rezeksiyon, neo-adjuvan lokal ablasyon ve kemoembolizasyon gibi tedavi modellerinin kullanılmasını gündeme getirmiştir. Ayrıca canlıdan karaciğer nakli de giderek artan oranda HSK hastalarında kullanılmaya başlanmıştır ve kadavradan karaciğer nakli yapılan hastalar ile benzer sonuçlar göstermektedir. Tablo 7. ve Tablo 8.'de Karaciğer Nakli kesin ve rölatif kontrendikasyonları gösterilmiştir.

**Tablo 7. Karaciğer Nakli Kesin Kontrendikasyonları**

- Ekstrahepatik Maligniteler
- Ciddi Kardiyo-Pulmoner hastalık
- Kontrolsüz Sepsis
- AIDS

**Tablo 8. Karaciğer Nakli Rölatif Kontrendikasyonları**

- İleri yaş (>70 yaş)
- Morbid Obezite (BMI > 40 )
- Portal ve Mezenterik Ven Trombozu
- Aktif Psikiyatrik Hastalık

Nakil sonrası diğer bir konu da greft koruma amacıyla immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri(CNI) esas immünsüpresif ajanlardır.

### 2.8.3. Ablasyon Tedavileri

HSK hastaları için lokal ablasyon tedavileri cerrahi tedaviler için uygun olmayan erken evre hastalıkta tercih edilen en iyi tedavi olarak kabul edilir. BCLC sistemine göre çok erken evre ve erken evre (BCLC 0-A) HSK hastalarında perkütan tümör ablasyonu önerilmektedir.(7) Hastaların ya <5 cm tek tümörü ya da <3cm en fazla 3 tümörü olmalıdır ve vasküler veya ekstrahepatik invazyon olmamalıdır.(81) Ablasyon tedavileri kimyasal ve termal tedaviler olarak iki grupta toplanabilir. Kimyasal ablasyon yöntemleri, perkütan etanol enjeksiyonu (PEI) ve asetik asit enjeksiyonu'dur. Termal ablasyon tedavi yöntemleri, hipertermik ablasyon (doku ısısının 60-100 derece arasında tutulduğu), radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA), lazer ablasyon ve hipotermik ablasyon/kriyoablatif tedavi (doku ısısının -20 ve -60 derece arasında tutulduğu) olarak sınıflandırılmıştır. Çoğu ablatif işlem perkütan yaklaşım ile gerçekleştirilirken, bazı durumlarda laporaskopik yaklaşım ile ablasyon yapılabilmektedir.

HSK tedavisi için en yüksek etkinliğe sahip ablasyon teknikleri RFA ve MWA'dır ve en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Kimyasal ablasyon (PEI) genellikle iyi tolere edilebilen bir teknik olup sirozu olan hastalarda bile etkilidir. Bununla birlikte yüksek nüks oranları ve termal ablasyonla karşılaştırıldığında düşük sağkalım nedeniyle günümüzde HSK tedavisinde küçük rol oynar.(79) RFA ve MWA çevre dokuyu sitotoksik sıcaklıklara maruz bırakarak koagülasyon nekrozu oluşturur.(79) Erken evre HSK'nın tedavisi için 5 randomize kontrollü çalışmada RFA'nın PEI'ye kıyasla daha yüksek antikanser etkisi olduğunu ve hastalığın daha iyi lokal kontrolünü sağladığını göstermiştir (2 yıllık lokal nüks oranı %2-18'e %11-45).(80)

Hastaneye yatış süresinin kısa olması, minimal invaziv girişim gerektirmesi nedeniyle bazı merkezlerde en sık tercih edilen yaklaşım perkütan RFA'dır. İğnenin ucunun boyutuna ve şekline bağlı olarak, genellikle 10-30 dakikada, çapı 2 cm ile 5 cm arasında değişen küresel bir ablasyon alanı oluşturur. Hedef alanın boyutu arttıkça tedavinin etkinliği azalır ve hedef hacmi kapsamak için tekrarlayan müdahaleler gerekebilir. Maximum verimlilikte sonuç 3 cm'den daha küçük hacimli tümörlerde elde edilir. Bu nedenle 3 cm'den büyük, 5 cm'den küçük ise daha iyi sonuçlar için kombinasyon tedavisi ortaya çıkmıştır.(7) Büyük HSK lezyonlarında

( $\geq 5$ cm) Trans-arteriyel kemoembolizasyon'dan hemen sonra aynı senasta yapılan RFA tedavisinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiş.(8)

Ablasyon tedavisinin başarı oranını etkileyen diğer önemli faktör yeterli tümörden arınmış bölge oluşturma yeteneğidir. Ablasyon ile elde edilen lokal nüks oranlarının karaciğer rezeksiyonu ile karşılaştırılabilir olması için, tümör etrafında 360 derece, en az 1 cm kalınlığında tümörden arınmış alan oluşturulmalıdır. Bu alan tümör çevresindeki mikroskobik invazyonların yok edildiğini garanti eder. Bu nedenle ablasyonun hedef çapı, tümörün hedef çapından 2 cm daha büyük olmalıdır.(81) RFA için; tümörün ana safra yollarına, safra kesine yakınlığı, subkapsüler yerleşimi ve diyafragma'ya yakınlığı gibi durumlarda ciddi komplikasyon riski mevcut olup nispeten kontrendikasyon yaratır aynı zamanda bu yerleşim bölgeleri yetersiz ablasyona neden olabilir.

RFA aynı zamanda nakil listesinde bekleyen hastalarda köprü tedavisi olarak kullanılmıştır. Bir çalışma, nakil öncesi RFA yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının yaklaşık %70 olduğunu belirtmiştir.(72)

#### **2.8.4. Trans-Arteriyel Kemoembolizasyon(TAKE)**

Karaciğerin kanlanması %75 portal venden, %25 hepatik arterden sağlanır ancak karaciğer malign tümörlerinin kanlanması %90-95 hepatik arter tarafından sağlanır. Bu normal karaciğer dokusuna ciddi hasar oluşturmada tümöre işlem yapılmasına olanak sağlar. TAKE, femoral arterden giriş yapılan bir katater yardımıyla tümörü besleyen hepatik arter dalına kemoterapötik ajan infüzyonu ve ardından embolizasyon işlemi uygulanmasıdır. Embolizasyon yapılarak uygulanan ilacın yıkanması önlenir ve iskemik nekroz sağlanır.

TAKE yöntemi olarak iki farklı teknik bulunmaktadır. Bunlar konvansiyonel TAKE (cTAKE) ve ilaç ile kaplanmış boncuklar kullanılan DEB-TAKE yöntemleridir. cTAKE'de kullanılan en yaygın kemoterapi ajanı doksorubisin'dir ve lipiodol adı verilen yağ bazlı radyoopak maddeyle karıştırılarak intraarteriyel olarak tümöre enjekte edilir. Ardından jelatin sünger gibi embolik ajanlar tümöre kan akışını tıkayacak şekilde intraarteriyel olarak enjekte edilir. cTAKE ve DEB-TAKE

arasında etkinlik ve sağ kalım açısından anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir. Bununla birlikte DEB kullanımı, ciddi karaciğer toksisitesinde önemli azalma ve doksorubisin ilişkili yan etkilerde anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir.(72)

TAKE şu anda vasküler invazyonu ve ekstrahepatik metastazı olmayan, Child A veya B, büyük veya multinodüler tümörü olan orta evre (BCLC-B) HSK için standart tedavidir.(85) Bu öneri yedi çalışmanın metaanalizine dayanmaktadır ve TAKE'nin en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında 2 yıllık sağkalımı önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir.(84) Bir randomize kontrollü çalışmada TAKE sonrası 2 yıllık sağkalım %63 olarak gösterilmiştir.(72)

TAKE; tümör lokalizasyonu nedeniyle RFA tedavisinin güvenli bir şekilde yapılamadığı erken evre HSK hastalarında da alternatif bir tedavi seçeneğidir. Aynı zamanda TAKE hasta bazında değerlendirilerek, RFA veya sistematik tedaviler ile kombine şekilde uygulanabilir.

Karaciğer fonksiyonu (Child A veya B) ve değişen tümör yükü(büyük ve/veya multinodüler HSK) açısından BCLC B evresinin heterojenitesi, TAKE için dikkatli hasta seçimi gerektirir ve mevcut çalışmalarda tutarsızlığı yol açmaktadır. Belirli laboratuvar eşiklerine bağlı olarak mevcut karaciğer fonksiyonuna özellikle önem verilmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır, çünkü TAKE sonrası akut karaciğer yetmezliği riski önemli ölçüde artar. Bu risk Child-B grubunda yüksek iken Child-C grubu karaciğer fonksiyonu çoğunlukla TAKE için kontrendikasyon olarak kabul edilir.(83) Kollateral olmadan merkezi portal ven trombozu olan hastalarda da TAKE önerilmez, çünkü TAKE karaciğer kan akışını bozarak karaciğer fonksiyonunun akut kötüleşmesine neden olabilir.

TAKE sonrası en sık görülen yan etki post-embolizasyon sendromudur ve karın ağrısı, ateş, ileus ile karakterizedir. TAKE sonrası görülen komplikasyonlar vasküler ve non-vasküler olarak gruplanabilir. Vasküler komplikasyonlar; katater giriş bölgesi hasarı, hepatik arter hasarı, hedef dışı embolizasyon ve pulmoner embolizasyon'dur. Pulmoner embolizasyon arteriyo-venöz şant veya porto-venöz şant yoluyla meydana gelebilir. Non-vasküler komplikasyonlar; enfeksiyon, sepsis, karaciğer apsesi, safra kesesi striktürü, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği'dir.

Bir sistematik derlemede TAKE sonrası mortalite %0,6 ve ölüm nedenlerinin en yaygını akut karaciğer yetmezliği olarak saptanmış.(82)

#### **2.8.5. Trans-Arteriyel Radyoembolizasyon (TARE)**

Selektif İnternal Radyasyon Terapisi (SIRT) olarak da bilinen Trans-arteryel Radyoembolizasyon (TARE); Iyot-131 ile etiketlenmiş lipiodol veya Yttriyum-90 (90Y) içeren mikroküreler gibi radyoaktif maddelerin hepatik artere infüzyonu ile gerçekleştirilir. HSK'nın hipervasküleritesi göz önüne alındığında, arter içine enjekte edilen mikroküreler tümör alanına tercihen ulaştırılır ve tümöre seçici olarak yüksek enerjili, düşük penetrasyonlu radyasyon yayarlar. Bu tedavi özelleşmiş ekipmana ve eğitilmiş radyologlara sahip üçüncü düzey özelleşmiş merkezlerde uygulanmalıdır. Şu anda en popüler teknik Y90 içeren mikrokürelerin kullanıldığı yöntemdir. Yaşam beklentisi 3 aydan kısa olan hastalar tedaviden dışlanır. İşlem öncesi planlamada anjiyografi yapılır ve bu işlem için teknetyum-99m makroagregat albümin (MAA) kullanılarak planlanan TARE için seçilen arter pozisyonuna enjekte edilir. Ciddi akciğer şantı (>%5) ve düzeltilemeyen ekstrahepatik yayılım TARE işlemini kontrendike hale getirir. Hasta işleme uygun bulunursa genellikle bir veya iki hafta sonra hasta TARE işlemi için tekrar kabul edilir. Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmiş HSK hastalarında tek seansta bütün lezyonun tedavisi önerilmez.

TARE tedavisi BCLC A-B evrelerinde önerilen tedavi şeklidir. İleri evre (BCLC-C) HSK hastaları için kanıtlanmış faydası yoktur. EASL kılavuzları BCLC B evre hastalar için TAKE tedavisini güçlü bir şekilde önerirken BCLC B ve C evre hastalarda TARE'nin TAKE veya sorafenib ile karşılaştırıldığında sağkalıma fayda göstermediği için önerilmediğini belirtir.(88)

TARE; planlanan küratif tedaviler için hastalığın evresinin düşürülmesi, trasnplantasyon veya rezeksiyona köprü tedavi olarak tümör kontrolünün sağlanması ve segmentektomi olarak uygulandığında küratif tedavi edici olmak üzere birçok kullanıma sahiptir. Y90 mikrokürelerinin minimal embolik etkisi nedeniyle, portal ven trombozu olan hastalarda da tedavi güvenli bir şekilde uygulanabilir.(86)

Orta evre HSK'sı olan hastalarda bildirilen kohort çalışmaları; ortalama sağkalım süresinin 16,9 ay ile 17,2 ay arasında olduğunu, portal ven invazyonu olan ve ileri evre HSK'lı hastalarda 10 ay ile 12 ay arasında olduğunu göstermiştir.(87)

TARE'nin en yaygın yan etkisi yorgunluktur. Gastrointestinal ülserasyon, radyasyon pnömoniti, radyasyona bağlı kolesistit, radyasyon dermatiti gibi hedef-dışı radyasyon maruziyetinden kaynaklanan ciddi komplikasyonlar nadirdir. Radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı, perihepatik sıvı ve plevral effüzyon gelişimi lobar veya tekrarlayan lobar tedavi gerektiren kısıtlı karaciğer fonksiyon rezervine sahip hastalarda daha sık görülür.

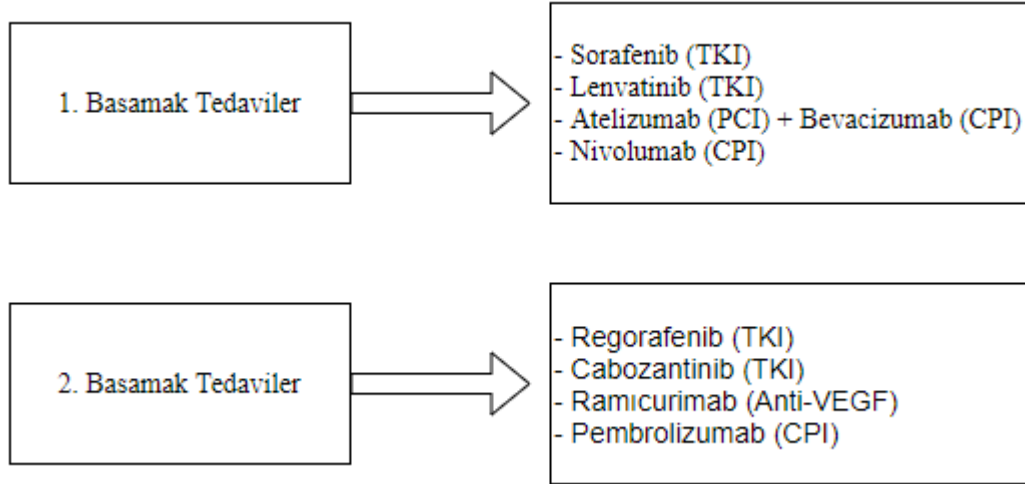
TARE, TAKE ile karşılaştırıldığında; daha az toksisiteye neden olur (muhtemelen TARE ile tedavi edilen hastaların daha iyi seçimi nedeniyle), daha iyi tümör kontrolü sağlar ve yaşam kalitesini daha iyi korur ancak daha uzun sağ kalım sağlamaz.(88) Aynı zamanda TARE'nin uygulaması TACE'den daha zordur ve daha az erişilebilirdir.

#### **2.8.6. Sistemik Tedaviler**

Hasta lokal tedavilere uygun değilse veya hastalıkta ilerleme varsa, hastanın performans durumu (ECOG <3) ve karaciğer rezervi yeterliyse (Child A veya B) sistemik tedavi almalıdır. İleri evre (BCLC C) HSK hastalarında önerilen tedavi seçeneğidir. Faz III çalışmalarına dayalı olarak 3 grup sistematik tedavi mevcuttur. Bunlar tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) (sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, regorafenib), check-point inhibitörleri (CPI) (atelizumab, bevacizumab, nivolumab, pembrolizumab) ve anti-VEGF ajan olan ramucirumab'dır.

2006 yılında Tirozin kinaz inhibitörü Sorafenib ile yapılan ilk çalışmalar ile sistemik tedavinin ileri evre HSK hastalarında sağkalıma faydası olduğu gösterildi ve uzun süre tek seçenek olarak sunuldu. Hedef hasta grubunun ileri evre HSK'ya sahip olması nedeniyle sistemik tedavi hastaların yalnızca %30'unda fayda sağlasa, genel sağkalımda orta düzeyde (yaklaşık 3 ay) artış sağlasa ve 6 ay içinde ilaç direncine neden olsa da, bu grup hastada geçerli tek seçenektir.(11) Sistematik tedaviler 1. Basamak ve 2. Basamak tedaviler şeklinde tedavide yer bulmuştur (Tablo 9).

**Tablo 9. HSK tedavisinde sistemik tedaviler**



Sorafenib birinci basamak tedaviler arasında ilk seçenektir. Sorafenib'in etkinliği çift-kör randomize kontrollü klinik çalışma olan SHARP çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Çalışma büyük ölçüde Avrupa'lı hastalarda yapılmış (%87,5) ve hastaların üçte birinde HCV ilişkili HSK olduğu belirtilmiştir. Sorafenib alanlarda ortalama sağ kalım 10,7 ay, plasebo grubunda ise 7,9 ay olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar çoğunlukla HBV ilişkili HSK hastalarının dahil edildiği Faz 3 Asya-Pasifik çalışmasında da bildirilmiştir. Hastanın eş zamanlı hastalıkları, yan etki profili, tedavi yolları ve tercihleri tedavi seçimi yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır. Sorafenib'in yaygın yan etkileri arasında el-ayak sendromu, ishal, kilo kaybı ve hipertansiyon bulunur.

Lenvatinib, FDA tarafından ileri evre HSK'nın 1.basamak tedavisi için ikinci ajan olarak onaylanmıştır. Sorafenib'e kıyasla daha az el-ayak sendromuna neden olurken önemli bir kilo kaybı ile ilişkilidir ve portal hipertansiyonu olan hastalarda HE insidansını artırdığına dair birçok işaret vardır.

Sorafenib intoleransı veya tümör progresyonu olan hastalarda 2.basamak tedaviye geçilir. Şuanda mevcut tüm 2.basamak tedaviler yalnızca önceki sorafenib tedavisine cevap alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda çalışılmıştır. Bu nedenle lenvatinib tedavisini takiben uygulanan 2.basamak tedavi seçeneklerinin etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır. Check point inhibitörleri ile tedavi dikkatli ve uzun süreli hasta izlenimini gerektirir çünkü tedavinin kesilmesinden sonra bile immün ilişkili yan etkiler oluşabilir. Tedavi sürecinde özellikle karaciğer fonksiyonu ve

glukoz düzeylerinin izlenmesi için sürekli laboratuvar takibi önerilir. Proteinüri açısından da yakın takip tavsiye edilmektedir.

Regorafenib, tirozin kinaz inhibitörü olarak 2. Basamak tedavide ileri evre HSK hastalarında FDA tarafından onaylanmıştır. RESORCE çalışmasının post-hoc analizinde, regorafenib (öncesinde sorafenib verilmiş) alan hastaların ortalama sağ kalımı 10,6 aydır.

İmmün check-point inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörleri veya anti-VEGF terapileri veya hatta iki immünoterapi rejiminin kombinasyonları dahil olmak üzere kombinasyon terapileri son yıllarda araştırılmaktadır.(12) Atezolizumab-bevacizumab kombinasyonu onay alındıktan sonra sistemik 1.basamak tedavide yeni standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Kombinasyon tedavisi 3 haftada bir infüzyon yoluyla uygulanır.

Cabozantinib de aynı şekilde önceden sorafenib tedavisi almış ve progresyon ve/veya tolere edememe nedeniyle kesildiği hastalarda çalışılmıştır. Etkinliği 2.basamak tedavide kanıtlanmıştır.

Ramucirumab, uygun tolere edilebilirlik profile sahiptir. AFP düzeyleri, ramucirumab tedavisi için hem prognostik hem de prediktif bir biyobelirteçtir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü tarafından HSK tanısıyla 2011-2023 yılları arasında takip edilen ve multidisipliner yaklaşım ile tedavileri planlanan hastalar içinden hepatoselüler kanser biyobankası için kan vermeyi kabul eden 206 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların verileri hastanemiz Gastroenteroloji polikliniği tarafından tutulan hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.

Hastaların bireysel özellikleri; yaşı (HSK tanı koyulma anındaki yaşı yıl olarak belirtilmiştir), cinsiyeti, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve miktarı (paket/yıl olarak belirtilmiştir), obezite varlığı ve eşlik eden diğer hastalıkları kayıt edilmiştir. Hepatoselüler kanser hastalık özellikleri tümör sayısı, maksimum tümör boyutu (mm

cinsinden belirtilmiştir), portal ven trombozu (PVT) varlığı, lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon varlığı ve ekstrahepatik yayılım durumu olarak değerlendirildi. Hastaların Child-Pugh skoru, MELD skoru, ECOG performans skoru, ve BCLC evresi kayıt edildi. HSK etyolojisi, siroz varlığı ve siroza bağlı komplikasyonlar (asit, hepatik ensefalopati, varis varlığı, varis kanama öyküsü, hepatorenal sendrom varlığı) tarandı. Hastalara verilen ilk tedavi değerlendirildi. Tedaviler; rezeksiyon, karaciğer nakli, RF ablasyon, TAKE, TARE, sistemik tedavi ve palyatif tedavi olarak gruplandı. Takip süresi not edildi. Takip süresi vefat eden hastalar için ilk tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre ve hayatta olan hastalar için ise ilk tanı tarihinden Haziran 2023 tarihine kadarki süre (ay) olarak kabul edildi. Hastaların ölüm durumları kayıt edildi. Hastaların otomasyon sistemindeki son laboratuvar değerleri; AFP düzeyleri, laktat dehidrogenaz (LDH), glukoz, alanin transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), trombosit sayısı ( $10^3 \text{ mm}^3$  olarak belirtildi), albümin, BUN, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, INR, sodyum, HbA1c, ferritin, vitamin B12, CRP, sedimentasyon, kayıt edildi.

Çalışmamız için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun, 03.03.2023 tarihinde aldığı 2023/431 sayılı kararla onay alınmıştır. Hepatoselüler kanser Biyobanka Etik Kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun, 01.06.2018 tarihinde aldığı 09.2018.486 sayılı kararı ile alınmıştır.

### **3.1.İstatiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS versiyon 23 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Katılımcıların bireysel ve tıbbi özellikleri ile ilgili veriler sayı (n), oran (%), ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Hastalar; etiyolojik özellikler, klinik ve laboratuvar özellikleri ve aldıkları tedavilere göre gruplara ayrılmış ve her grubun ortanca, 25. persentil ve 75. persentil sağkalım süreleri hesaplanmıştır. Grupların sağkalım oranları 12. ay, 24. ay, 36. ay, 60. ay ve 120. ay için hesaplanmış ve %95,0 güven aralıkları ile gösterilmiştir. Sağkalım grafikleri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulmuştur. Grupların sağkalımları log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Tıbbi özelliklerin mortalite üzerindeki etkilerinin çok değişkenli

analiz ile değerlendirilmesinde Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

##### 4.1.Hasta Verileri

##### 4.1.1.Demografik Özellikler

Çalışmamıza toplam 206 hasta dahil edildi. Hastaların 50'si (%24,3) kadın, 156'sı (%75,7) erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı  $62,8 \pm 9,3$  yıldır. Tanı anında minimum yaşa sahip hastanın yaşı 34, maksimum yaşa sahip hastanın yaşı 85 olarak saptandı. Alışkanlıklar olarak hastaların 82'sinde (%53,2) sigara kullanım öyküsü, hastaların 28'inde (%18) alkol öyküsü mevcuttu (Tablo 10).

**Tablo 10. Demografik Özellikler**

|                                    |       | n (%)          |
|------------------------------------|-------|----------------|
| Cinsiyet                           |       |                |
|                                    | Kadın | 50 (24,3)      |
|                                    | Erkek | 156 (75,7)     |
| Tanı yaşı (yıl), ortalama $\pm$ SS |       | $62,8 \pm 9,3$ |
| Sigara kullanımı                   |       | 82 (53,2)      |
| Alkol kullanımı                    |       | 28 (18,0)      |

Hastaların komorbiditeleri arasında en sık görülen durumlar sırasıyla Tip 2 DM, Hipertansiyon ve Obezite varlığıydı. Hastaların 82'sinde (%39,8) Tip 2 DM, 78'inde (37,9) Hipertansiyon, 53'ünde (%25,7) Obezite saptandı. Aynı zamanda hastaların 15'inde (%7,3) karaciğer dışı kanser tanısı mevcuttu (Tablo 11).

**Tablo 11. Eşlik Eden Hastalıklar**

|                                                                                                                                                                                             | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Tip 2 DM                                                                                                                                                                                    | 82       | 39,8     |
| Hipertansiyon                                                                                                                                                                               | 78       | 37,9     |
| Obezite (n=149)                                                                                                                                                                             | 53       | 35,6     |
| Koroner Arter Hastalığı                                                                                                                                                                     | 32       | 15,5     |
| Astım/KOAH                                                                                                                                                                                  | 18       | 8,7      |
| Kanser*                                                                                                                                                                                     | 15       | 7,3      |
| Hipotiroidi                                                                                                                                                                                 | 9        | 4,4      |
| <u>Benign Prostat Hipertrofisi</u>                                                                                                                                                          | 8        | 3,9      |
| Kalp Yetmezliği                                                                                                                                                                             | 6        | 2,9      |
| Hiperlipidemi                                                                                                                                                                               | 6        | 2,9      |
| <u>Serebrovasküler Olay</u>                                                                                                                                                                 | 5        | 2,4      |
| <u>Pulmoner Tromboemboli</u>                                                                                                                                                                | 4        | 1,9      |
| Kronik Böbrek Yetmezliği                                                                                                                                                                    | 3        | 1,5      |
| *Lenfoma=4, Akciğer Kanseri=3, Prostat Kanseri=1, Rektum Kanseri=1, Osteosarkom=1, Papiller Tiroid anseri=1, Mesane Kanseri=1, Endometriyum Kanseri=1, Kolanjiyoselüler Kanseri=1, Lösemi=1 |          |          |

**4.1.2. Etyoloji**

Etyolojide en sık hastaların 117'sinde (%56,7) Kronik Hepatit B, 54'ünde (%26,2) NASH, 26'sında (%12,6) Kronik Hepatit C yer almaktaydı. Hastaların 10'unda (%4,8) Etilizm, 10'unda (%4,8) Kronik Delta Hepatiti, 2'sinde (%0,9) Otoimmün hepatit, 1 hastada (%0,4) Budd-Chiari, 1 hastada (%0,4) Primer Biliyer Kolanjit etiyolojik neden olarak saptandı. Hastaların 4'ünde KHB ve Etilizm birlikteliği, 1 hastada KHB ve KHC birlikteliği mevcuttu. KHB'li hastaların % 8,6'sı HDV ile enfekteydi. Hastaların etyolojileri sirotik ve non-sirotik olarak incelendiğinde 182 siroz hastasının 104'ünde (%57,1) KHB, 46'sında (%25,2) NASH, 24'ünde (%13,1) KHC, 9'unda (%4,9) KDH, 8'inde (%4,3) Etilizm, 2'sinde (%1,09) Otoimmün hepatit, 1 kişide (%0,5) Budd-Chiari ve 1 kişide (%0,5) Primer Biliyer Kolanjit etiyolojik neden olarak saptandı. Non-sirotik 24 hastanın 13'ünde (%54,1) KHB,

8'inde(%33,3) NASH, 2'sinde (%8,3) KHC, 2'sinde Etilizm, 1'inde (%4,1) KDH etiyojik neden olarak saptandı. 1 hastada KHB+Etilizm birlikteliği mevcuttu.

**Tablo 12. Tüm Hastalarda Etiyoloji (n=206)**

|                  | <b>n (%)</b> |
|------------------|--------------|
| KHB              | 117 (56,7)   |
| NASH             | 54 (26,2)    |
| KHC              | 26 (12,6)    |
| Etilizm          | 10 (4,8)     |
| KDH              | 10 (4,8)     |
| Otoimmün Hepatit | 2 (0,9)      |
| Budd-Chiari      | 1 (0,4)      |
| PBK              | 1 (0,4)      |

**Tablo 13. Siroz Hastalarında Etiyoloji (n=182)**

|                  | <b>n (%)</b> |
|------------------|--------------|
| KHB              | 104 (57,1)   |
| NASH             | 46 (25,2)    |
| KHC              | 24 (13,1)    |
| KDH              | 9 (4,9)      |
| Etilizm          | 8 (4,3)      |
| Otoimmün Hepatit | 2 (1,09)     |
| Budd-Chiari      | 1 (0,5)      |
| PBK              | 1 (0,5)      |

**Tablo 14. Non-sirozik Hastalarda Etiyoloji (n=24)**

|         | <b>n (%)</b> |
|---------|--------------|
| KHB     | 13 (54,1)    |
| NASH    | 8 (33,3)     |
| KHC     | 2 (8,3)      |
| Etilizm | 2 (8,3)      |
| KDH     | 1 (4,1)      |

#### 4.1.3. Klinik Parametreler

Hastaların tümör boyut ve sayı sınıflaması 4 grup olarak tanımlandı; 2 cm'den küçük tek tümör, 5 cm'den küçük tek tümör, her biri 3 cm'den küçük olan 3 veya daha az sayıda tümör ve multinodüler tümör. Hastalarda en sık olarak 102'sinde (%49,5) tanı anında multinodüler tümör saptandı. 58 (%28,2) hastada 5 cm'den küçük tek tümör, 26'sında (%12,6) 2 cm'den küçük tek tümör ve 20 hastada (%9,7) her biri 3 cm'den küçük olan 3 veya daha az sayıda tümör saptandı. Maximum tümör boyutu 162 mm, minimum tümör boyutu 8 mm olarak kayıt edildi.

ECOG performans skorlamasına bakıldığında 136 hasta (%66) ECOG 0 (sıfır), 48 hasta (%23,3) ECOG 1, 18 hasta (%8,7) ECOG 2, 3 hasta (%1,5) ECOG 3, 1 hasta (%0,5) ECOG 4 olarak değerlendirildi.

Hastalarda evreleme aracı olarak Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri Evreleme (BCLC) sistemi kullanıldı. En yüksek oranda 79 hasta ile (%38,3) BCLC Evre C olan hasta bulunmaktaydı. Bunu 2. sırada 57 hasta ile (%27,6) BCLC Evre A ve 3.sırada 41 hasta ile (%19,9) BCLC Evre B hasta takip etti. Hastaların sadece 18'inin (%8,7) BCLC Evre 0 iken tanı aldığı saptandı.

Hastalık yayılımı açısından 4 parametre araştırıldı. Portal ven trombozu %22,3, lenf nodu invazyonu %17,9, vasküler invazyon %11,1 ve metastaz varlığı %5,3 oranında görüldü.

Hastaların 182'sinde (%88,8) karaciğer sirozu vardı; 182 hastanın da Child-Pugh sınıflaması yapıldı. Sirotik hastaların tanı anında 103'ü (%56,6) Child A, 72'si (%39,6) Child B ve 7'si (%3,8) Child C olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların MELD-Na skoru hesaplandı. En düşük MELD-Na skoru 6 en yüksek skor 25 olarak hesaplandı ve ortalama MELD-Na skoru  $11,44 \pm 4,45$  olarak saptandı. Ortanca 29 aylık takip süresi içinde 147 (%71,4) hasta kaybedilmiştir. Bulgular Tablo 15.'de gösterilmiştir.

**Tablo 15. Klinik Parametreler**

|                        |                                          | n (%)        |
|------------------------|------------------------------------------|--------------|
| BCLC                   |                                          |              |
|                        | Stage 0                                  | 18 (8,7)     |
|                        | Stage A                                  | 57 (27,6)    |
|                        | Stage B                                  | 41 (19,9)    |
|                        | Stage C                                  | 79 (38,3)    |
|                        | Stage D                                  | 11 (5,3)     |
| ECOG                   |                                          |              |
|                        | 0                                        | 136 (66,0)   |
|                        | 1                                        | 48 (23,3)    |
|                        | 2                                        | 18 (8,7)     |
|                        | 3                                        | 3 (1,5)      |
|                        | 4                                        | 1 (0,5)      |
| Tümör sınıflaması      |                                          |              |
|                        | <2 cm tek tümör                          | 26 (12,6)    |
|                        | <5 cm tek tümör                          | 58 (28,2)    |
|                        | Her biri <3 cm olan 3 veya daha az tümör | 20 (9,7)     |
|                        | Multinodüler                             | 102 (49,5)   |
| Child-Pugh Sınıflaması |                                          |              |
|                        | A                                        | 103 (56,6)   |
|                        | B                                        | 72 (39,6)    |
|                        | C                                        | 7 (3,8)      |
| MELD skoru             |                                          | 11,44 ± 4,45 |
| Portal ven trombozu    |                                          | 46 (22,3)    |
| Lenf nodu invazyonu    |                                          | 37 (17,9)    |
| Vasküler invazyon      |                                          | 23 (11,1)    |
| Metastaz               |                                          | 11 (5,3)     |
| Ölüm                   |                                          | 147 (71,4)   |
| Siroz Varlığı          |                                          | 182 (88,8)   |

Siroz hastalarının 137'sinde (%75,2) en az bir bulgu veya komplikasyon saptanmıştır. Siroz ilişkili bulgular ve komplikasyonlar açısından en yüksek oranda

118 hastada (%57,8) özafagus varisi saptandı ve bunu 78 hasta ile (%37,9) asit varlığı takip etmekteydi (Tablo 16).

**Tablo 16. Siroz İlişkili Bulgular ve Komplikasyonlar**

|                      | <b>n (%)</b> |
|----------------------|--------------|
| Varis                | 118 (57,8)   |
| Asit                 | 78 (37,9)    |
| Varis kanaması       | 15 (7,3)     |
| Hepatik ensefalopati | 14 (6,8)     |
| Hepatorenal sendrom  | 2 (1,0)      |

Hastaların laboratuvar parametreleri not edildi. Bunlar arasında ortanca AFP düzeyi 14,5 U/mL, trombosit değeri 139.000  $\mu$ /L, albümin değeri 33 g/L, serum kreatinin değeri 0,8 mg/dL, INR değeri 1,3, total bilirubin 1,3 mg/dL, LDH düzeyi 264 U/L, ALT düzeyi 32 U/L, serum sodyum değeri 138 mEq/L olarak saptandı.

**Tablo 17. Laboratuvar Değerleri**

|                     | <b>Ortanca (Minimum-Maksimum)</b> |
|---------------------|-----------------------------------|
| AFP                 | 14,5 (0,8-605000,0)               |
| Trombosit           | 139,0 (20,0-838,0)                |
| INR                 | 1,3 (0,9-7,4)                     |
| Glukoz              | 110,0 (63,0-386,0)                |
| BUN                 | 18,3 (6,0-147,0)                  |
| Kreatinin           | 0,8 (0,4-7,6)                     |
| Sodyum              | 138,0 (117,0-153,0)               |
| AST                 | 50,0 (12,8-5142,0)                |
| ALT                 | 32,0 (4,0-2332,0)                 |
| ALP                 | 129,5 (36,0-1004,0)               |
| GGT                 | 82,0 (11,0-1548,0)                |
| Laktat dehidrogenaz | 264,0 (54,0-6739,0)               |
| Total bilirubin     | 1,3 (0,2-31,4)                    |
| Direkt bilirubin    | 0,5 (0,1-22,6)                    |
| Albümin             | 33,0 (17,0-52,0)                  |
| HBa1c               | 5,7 (3,9-12,0)                    |
| Ferritin            | 88,4 (3,6-5002,0)                 |
| B12 vitamini        | 417,0 (103,0-2928,0)              |
| CRP                 | 19,4 (0,2-1890,8)                 |
| Sedimentasyon       | 35,0 (4,0-156,0)                  |

#### 4.2. Tedaviler

Hastaların tedavileri her hafta yapılan multidisipliner HSK toplantılarında alınan ortak karar ile belirlendi. Bu toplantılarda gastroenteroloji uzmanı, genel cerrahi uzmanı, radyoloji uzmanı, onkoloji uzmanı, girişimsel radyoloji uzmanı, nükleer tıp uzmanı ve radyasyon onkoloğu yer almaktaydı. Hastalara verilen tedavi kararlarının yanında bu toplantılarda verilen tedavilerin yanıtları da değerlendirildi.

Hastaların aldığı ilk tedaviler kayıt edildi. Tedaviler yedi grupta incelendi. Bunlar; rezeksiyon, karaciğer nakli, RF ablasyon, TAKE, TARE, sistemik tedavi ve palyasyon şeklinde belirlendi. İlk tedavi seçeneklerine bakıldığında en sık tedavi 71 hasta ile (%34,5) TAKE tedavisiydi. 51 hastaya (%24,8) RF ablasyon, 39'una (%18,9) palyasyon, 16'sına (%7,8) TARE, 14'üne (%6,8) sistemik tedavi, 11'ine (%5,3) rezeksiyon, 4'üne de (%1,9) nakil tedavisi kararı verilmişti (Tablo18).

**Tablo 18. Hastaların Aldığı İlk Tedaviler**

|                 | <b>n (%)</b> |
|-----------------|--------------|
| TAKE            | 71 (34,5)    |
| RF              | 51 (24,8)    |
| Palyatif Tedavi | 39 (18,9)    |
| TARE            | 16 (7,8)     |
| Sistemik Tedavi | 14 (6,8)     |
| Rezeksiyon      | 11 (5,3)     |
| Karaciğer Nakli | 4 (1,9)      |

Tedavi grubuna göre takip süreleri hesaplandı ve ay olarak tanımlandı. Takip süresi vefat eden hastalar için ilk tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre ve hayatta olan hastalar için ise ilk tanı tarihinden Haziran 2023 tarihine kadarki süre (ay) olarak kabul edildi. En kısa takip süresi 1 ay en uzun takip süresi 149 ay' idi. Ortalama takip süresi 29 ay olarak saptandı. Tedavi grupları arasında en uzun takip süresine ulaşan ve ortalama takip süresi en uzun (103 ay) olan grup karaciğer nakli yapılmış hastalardı. 2.sırada Rezeksiyon yapılmış hastaların olduğu belirlendi ve ortalama takip süresi 52 ay olarak saptandı. En düşük ortalama takip süresine (9 ay) sahip hastalar palyatif tedavi verilmiş hastalardı. Tablo 19.'da tüm grupların takip süreleri gösterilmiştir.

**Tablo 19. Tedavi Grupları ve Takip Süreleri**

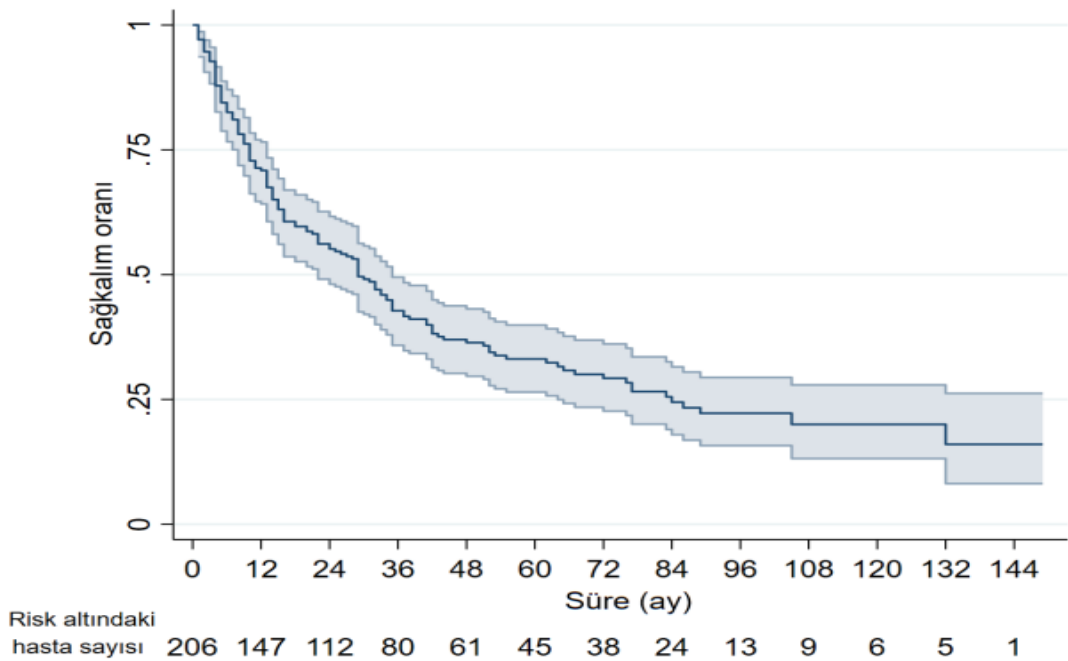
|                                   | <b>Takip süresi (ay)*</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Karaciğer Nakli                   | 103 (36-149)              |
| Rezeksiyon                        | 52 (4-137)                |
| RF                                | 48 (10-138)               |
| TAKE                              | 27 (1-114)                |
| TARE                              | 26 (1-64)                 |
| Sistemik tedavi                   | 13 (2-137)                |
| Palyatif Tedavi                   | 9 (1-130)                 |
| <b>Genel</b>                      | 29 (1-149)                |
| *Ortanca (minimum-maksimum değer) |                           |

### 4.3. Sağkalım

#### 4.3.1. Genel sağkalım

Tüm hastalar için genel sağ kalım oranları 1 yıllık %71, 3 yıllık %43, 5 yıllık %33 ve 10 yıllık %20 saptandı. Tüm tedavi gruplarındaki hastalar için 10. ayda genel sağkalımın %75, 29.ay'da sağkalımın %50, 84.ay'da sağkalımın %25'e düştüğü saptandı (Grafik 1).

**Grafik 1. Genel Sağkalım (n=206)**



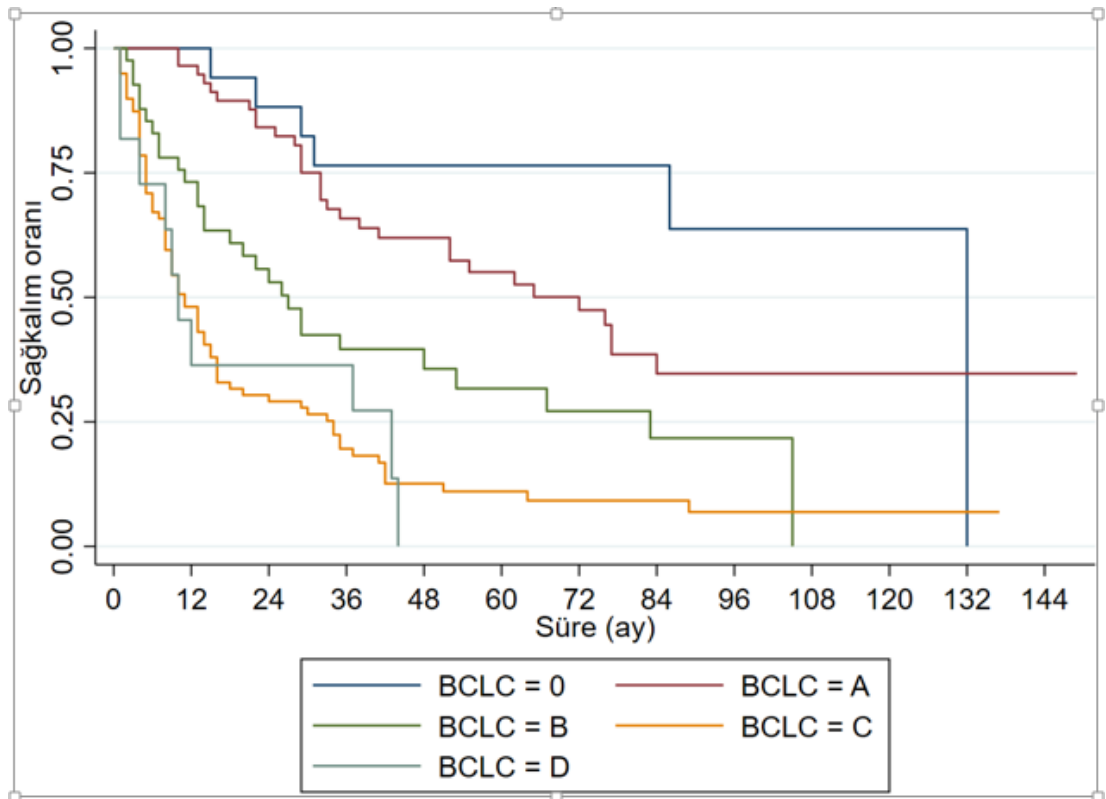
#### 4.3.2. BCLC Evreleme Sistemine Göre Sağkalım

BCLC evreleme sistemine göre evreler arası 1, 2, 3, 5, ve 10 yıllık sağkalım çalışıldı. 1 yıllık sağkalım Evre 0 hastalarda %100, Evre A hastalarda %96, Evre B hastalarda %73, Evre C hastalarda %48 ve Evre D hastalarda %36 saptandı. Hastalık evresi ile sağkalım arasında anlamlı şekilde ters korelasyon saptandı ( $p < 0,001$ ). Tablo 20’de yıllara göre sağkalım oranları gösterilmiştir.

**Tablo 20. BCLC Evreleri ve Sağkalım Oranları**

|                                      | 12. Ay           | 24. Ay           | 36. Ay           | 60. Ay           | 120. Ay          | p. değeri |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|
| 0                                    | 1,00             | 0,88 (0,61-0,97) | 0,76 (0,49-0,90) | 0,76 (0,49-0,90) | 0,64 (0,30-0,84) | <0,001    |
| A                                    | 0,96 (0,87-0,99) | 0,84 (0,72-0,91) | 0,66 (0,52-0,77) | 0,55 (0,40-0,67) | 0,35 (0,20-0,49) |           |
| B                                    | 0,73 (0,57-0,84) | 0,53 (0,37-0,67) | 0,40 (0,24-0,54) | 0,32 (0,17-0,47) | -                |           |
| C                                    | 0,48 (0,37-0,59) | 0,29 (0,20-0,39) | 0,20 (0,12-0,29) | 0,11 (0,05-0,19) | 0,07 (0,02-0,15) |           |
| D                                    | 0,36 (0,11-0,63) | 0,36 (0,11-0,63) | 0,36 (0,11-0,63) | -                | -                |           |
| Sağkalım oranı (%95,0 güven aralığı) |                  |                  |                  |                  |                  |           |

**Grafik 2. BCLC Evreleri ve Sağkalım Oranları**



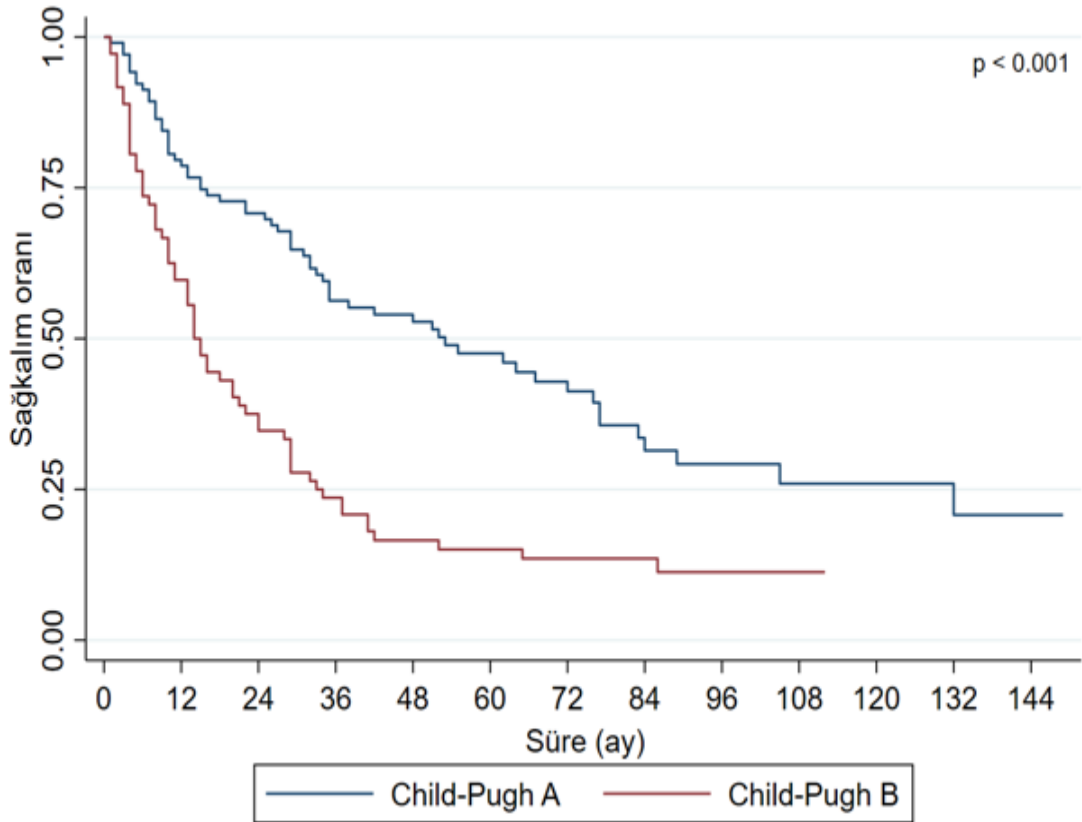
#### 4.3.3. Child-Pugh Sınıflamasına Göre Sağkalım

Child A ve Child B sınıfı hastalar arasında sağkalım analizi yapıldı. Child C hastalar sayı azlığı nedeni ile değerlendirilmedi. Child A hastaların sağkalımı Child B hastalara göre anlamlı şekilde daha uzundu (Ortanca 53 ay, Ortanca 14 ay,  $p < 0.001$ ) (Tablo 21 ve Grafik 3) .

**Tablo 21. Child-Pugh A ve B Sınıfları Sağkalım Oranları**

|                                      | 12. Ay           | 24. Ay           | 36. Ay           | 60. Ay           | 120. Ay          | P value |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| A                                    | 0,79 (0,69-0,85) | 0,71 (0,61-0,79) | 0,56 (0,46-0,65) | 0,48 (0,37-0,57) | 0,26 (0,15-0,38) | <0.001  |
| B                                    | 0,60 (0,47-0,70) | 0,35 (0,24-0,46) | 0,24 (0,15-0,34) | 0,15 (0,08-0,24) | -                |         |
| Sağkalım oranı (%95,0 güven aralığı) |                  |                  |                  |                  |                  |         |

**Grafik 3. Child-Pugh Sınıfları ve Sağkalım Oranları**



#### 4.3.4. Demografik Özellikler ve Laboratuvar parametrelerine göre sağkalım

Sağkalıma etkisi olabileceği öngörülen klinik parametrenin sağkalıma etkisi çalışıldı. Tek değişkenli analizde serum AFP, INR, total bilirubin, albümin, LDH, trombosit,

kreatinin ve ALT düzeyi mortalite üzerindeki etkisi anlamlı saptanırken; HT, Tip 2 DM, yaş ve cinsiyet durumu anlamlı bulunmadı (Klinik parametreler tabloda gösterilmemiştir). Çok değişkenli analizde AFP yüksekliği, albümin düşüklüğü ve ALT yüksekliği hastalık üzerinde anlamlı şekilde sağkalıma etkisi olduğu saptandı (sırasıyla  $p= 0.006$ ,  $<0.001$ ,  $0.007$ ). Tablo 22. ve Tablo 23.’te gösterilmiştir.

**Tablo 22. Klinik Parametrelerin Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin Tek Değişkenli Analizi**

|                                   | Sağkalım süresi (ay) |                 |       | p      |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------|-------|--------|
|                                   | %25.0                | %50.0 (ortanca) | %75.0 |        |
| AFP                               |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 28                   | 65              | -     | <0,001 |
| Yüksek                            | 6                    | 16              | 42    |        |
| INR                               |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 14                   | 42              | -     | <0,001 |
| Yüksek                            | 6                    | 13              | 32    |        |
| Albümin                           |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 22                   | 65              | -     | <0,001 |
| Düşük                             | 5                    | 13              | 28    |        |
| LDH                               |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 16                   | 52              | -     | <0,001 |
| Yüksek                            | 7                    | 18              | 44    |        |
| Total bilirubin                   |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 16                   | 48              | -     | <0,001 |
| Yüksek                            | 6                    | 15              | 43    |        |
| Trombosit                         |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 10                   | 37              | -     | 0,029  |
| Düşük                             | 10                   | 29              | 65    |        |
| ALT                               |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 16                   | 52              | 132   | <0,001 |
| Yüksek                            | 5                    | 13              | 35    |        |
| Kreatinin                         |                      |                 |       |        |
| Normal                            | 11                   | 33              | 105   | 0,004  |
| Yüksek                            | 4                    | 15              | 84    |        |
| *Ortanca (minimum-maksimum değer) |                      |                 |       |        |

**Tablo 23. Klinik Parametrelerin Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin Çok Değişkenli Analizi**

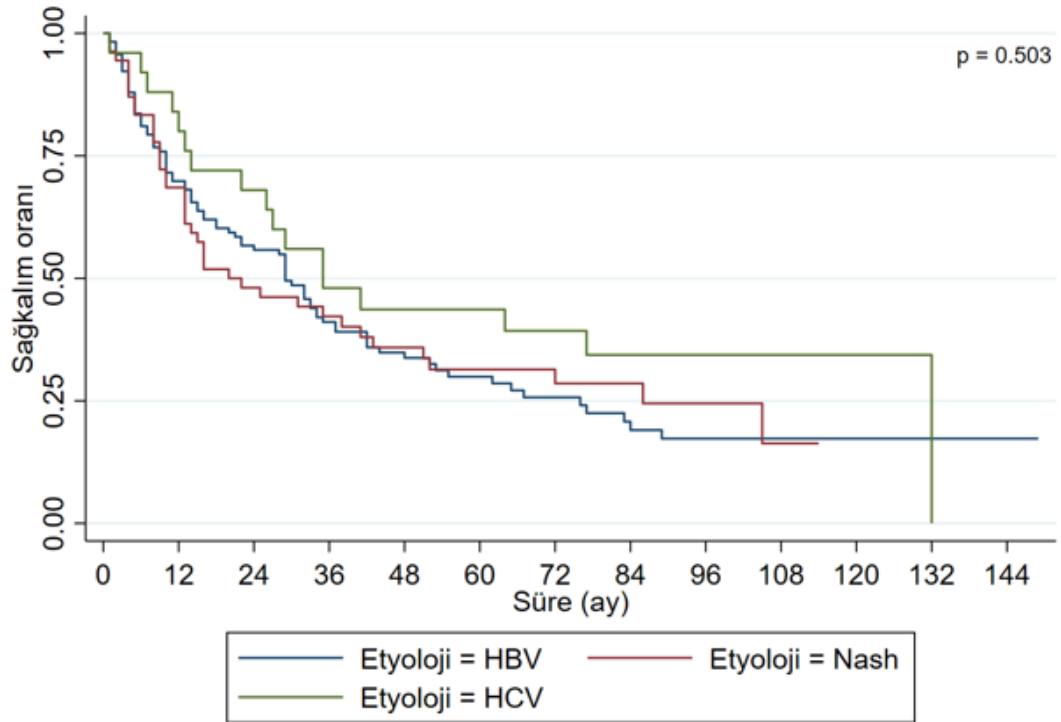
|                          | HR    | %95,0 GA  |           | p değeri |
|--------------------------|-------|-----------|-----------|----------|
|                          |       | Alt sınır | Üst sınır |          |
| AFP (yüksek)             | 1,770 | 1,179     | 2,655     | 0,006    |
| INR (yüksek)             | 1,116 | 0,709     | 1,759     | 0,635    |
| Albumin (düşük)          | 2,636 | 1,535     | 4,528     | <0,001   |
| LDH (yüksek)             | 1,219 | 0,810     | 1,835     | 0,342    |
| Total bilirubin (yüksek) | 0,858 | 0,525     | 1,403     | 0,542    |
| Trombosit (düşük)        | 1,068 | 0,716     | 1,594     | 0,746    |
| ALT (yüksek)             | 1,733 | 1,162     | 2,583     | 0,007    |
| Kreatinin (yüksek)       | 0,869 | 0,553     | 1,365     | 0,542    |

HR: Hazard oranı (Hazard ratio), GA: Güven aralığı  
Cox proportional regresyon analizi (enter yöntemi) kullanılmıştır.

#### 4.3.5. Etiyolojiye Göre Sağkalım

Etiyolojide saptanan en sık 3 etken (KBH, NASH, KCH) arasında sağkalım çalışıldı. Anlamlı fark saptanmadı (p=0,503). Grafik 4.'te gösterilmiştir.

**Grafik 4. Etiyolojiye Göre Sağkalım**



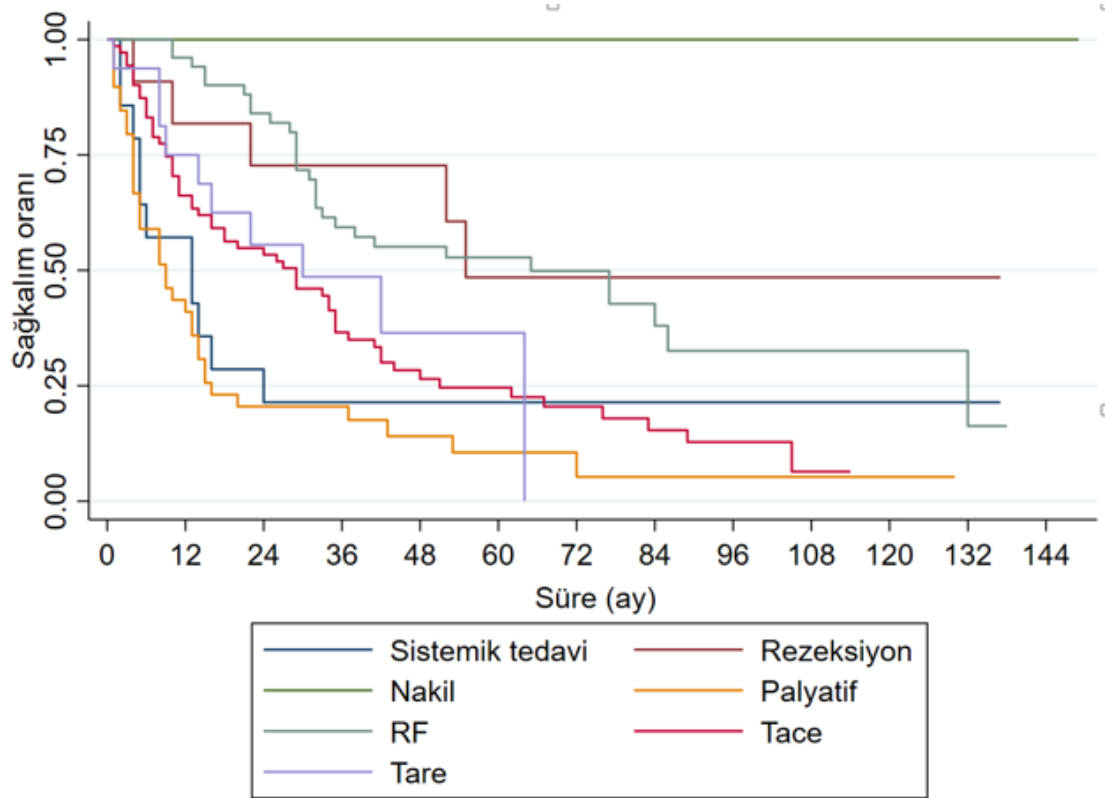
#### 4.3.6. Tedavi gruplarına göre sağkalım

Tedavi gruplarına göre 1, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları hesaplandı. 1, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı en yüksek tedavi grubu karciğer nakli yapılan hastalardı.

1 yıllık sağ kalım oranı en düşük (%41) olan tedavi grubu palyatif tedavi alan hastalardı. 3 yıllık sağ kalım oranı en düşük (%21) olan tedavi grubu sistemik tedavi ve palyatif tedavi alan hastalardı. 5 yıllık sağ kalım oranına baktığımızda en düşük (%11) sağ kalım oranına sahip tedavi grubu palyatif tedavi alan hastalardı.

Sistemik tedavi alan grupta 3 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımın %21 ile aynı kaldığı saptandı. Bunun nedeni olarak toplam 14 sistemik tedavi alan hastadan 11'inin ilk 24 ay içinde ölümü ve 3'ünün 79 ay 89 ay ve 137 ay yaşam süresine ulaşarak hayatta olması olarak gösterildi. Tablo 25.'te ayrıntılı şekilde gösterilmiştir.

**Grafik 5. Tedavi Grupları ve Sağkalım Süreleri**



**Tablo 24. Tedavi Grupları ve Sağkalım Oranları**

|                                      | 12. Ay           | 24. Ay           | 36. Ay           | 60. Ay           | 120. Ay          |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Karaciğer Nakli                      | 1,00             | 1,00             | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| RF                                   | 0,96 (0,85-0,99) | 0,84 (0,70-0,92) | 0,59 (0,44-0,71) | 0,53 (0,38-0,66) | 0,33 (0,16-0,49) |
| Rezeksiyon                           | 0,82 (0,45-0,95) | 0,73 (0,37-0,90) | 0,73 (0,37-0,90) | 0,48 (0,16-0,75) | 0,48 (0,16-0,75) |
| TARE                                 | 0,75 (0,46-0,90) | 0,56 (0,29-0,75) | 0,49 (0,23-0,70) | 0,36 (0,12-0,62) | -                |
| TACE                                 | 0,66 (0,54-0,74) | 0,53 (0,41-0,64) | 0,37 (0,25-0,47) | 0,25 (0,15-0,36) | -                |
| Sistemik tedavi                      | 0,57 (0,28-0,78) | 0,21 (0,05-0,45) | 0,21 (0,05-0,45) | 0,21 (0,05-0,45) | 0,21 (0,05-0,45) |
| Palyatif Tedavi                      | 0,41 (0,26-0,56) | 0,21 (0,10-0,34) | 0,21 (0,10-0,34) | 0,11 (0,03-0,23) | 0,05 (0,01-0,19) |
| <b>Genel</b>                         | 0,71 (0,65-0,77) | 0,56 (0,49-0,62) | 0,43 (0,36-0,49) | 0,33 (0,26-0,40) | 0,20 (0,13-0,28) |
| Sağkalım oranı (%95,0 güven aralığı) |                  |                  |                  |                  |                  |

**4.3.7. Tedavi Grupları Arası Sağkalım**

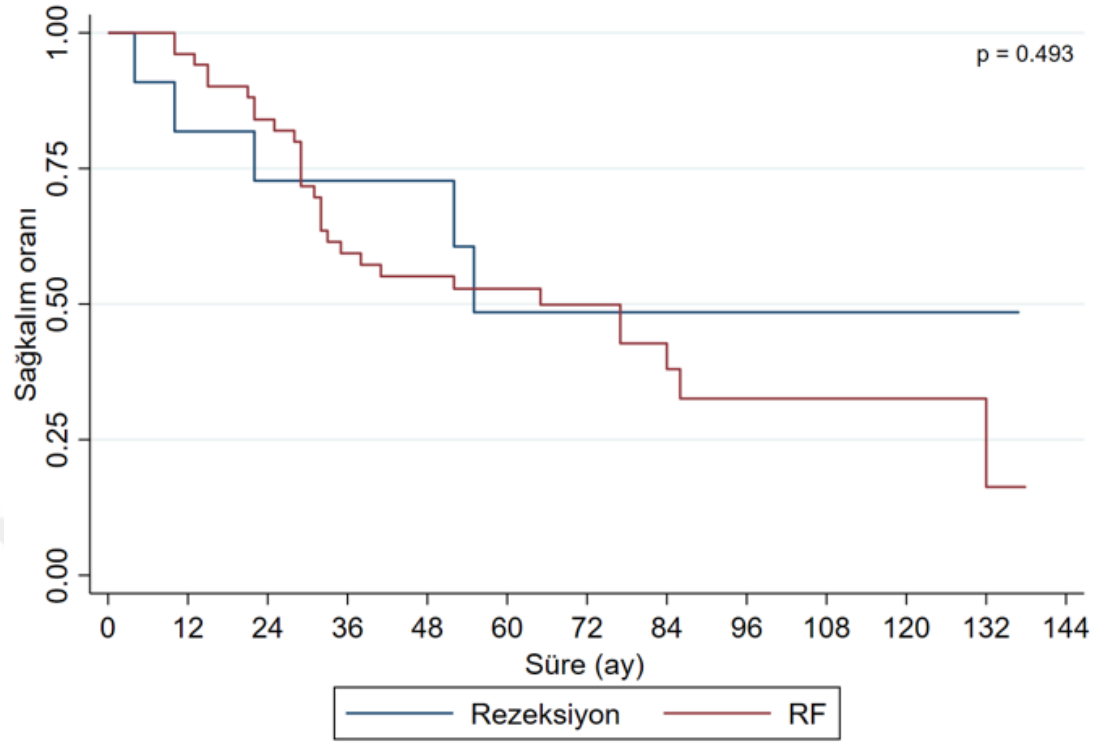
BCLC evreleme sistemine göre aynı evrede olup Evre 0 ve Evre A grubu hastalarda RF ablasyon tedavisi veya rezeksiyon tedavisi seçilebilmektedir. Bu gruplar arasında sağkalım oranları karşılaştırıldı fakat anlamlı fark bulunmadı.(p=0,493) Tablo 27 ve Grafik 6.'da gösterilmiştir.

BCLC evre B hastalarda hasta özelinde değerlendirilerek TACE veya TARE tedavileri verilebilmektedir. TACE veya TARE tedavisi alan hasta grupları arasında sağkalım oranları karşılaştırıldı fakat anlamlı fark bulunmadı.(p=0,614) Tablo 27 ve Grafik 7.'de gösterilmiştir.

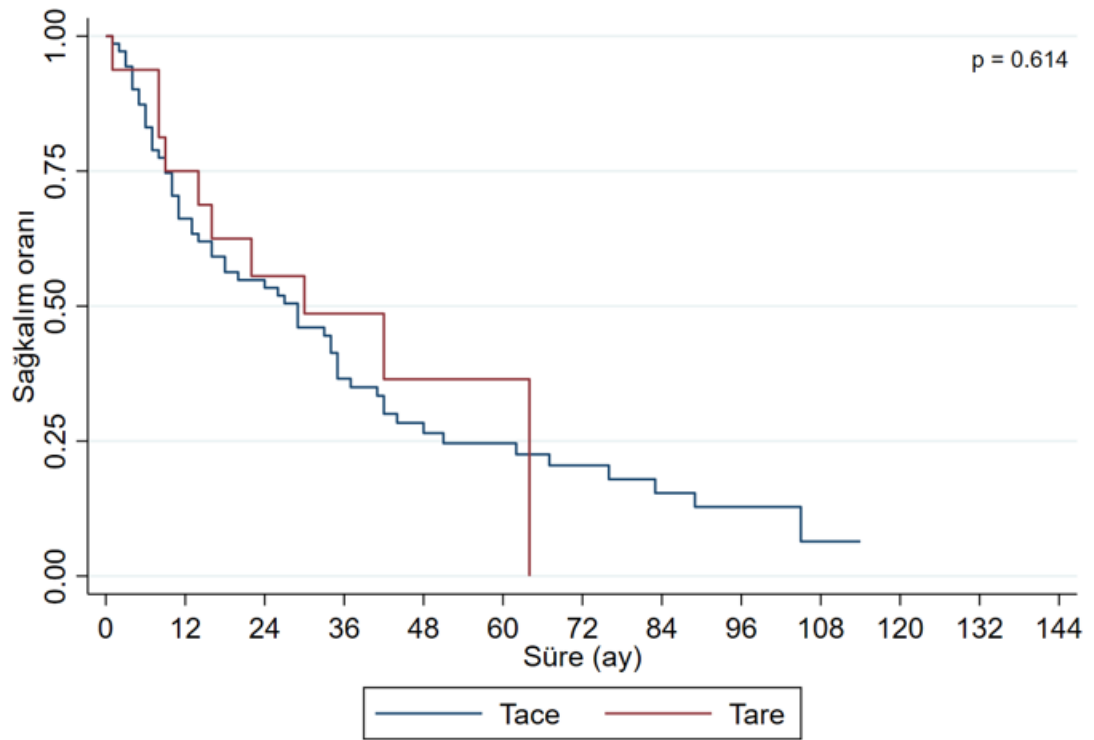
**Tablo 25. Tedavi Grupları Arası Sağkalım Oranları**

|                                      | 12. Ay           | 24. Ay           | 36. Ay           | 60. Ay           | 120. Ay          | p değeri |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| RF                                   | 0,96 (0,85-0,99) | 0,84 (0,70-0,92) | 0,59 (0,44-0,71) | 0,53 (0,38-0,66) | 0,33 (0,16-0,49) | 0,493    |
| Rezeksiyon                           | 0,82 (0,45-0,95) | 0,73 (0,37-0,90) | 0,73 (0,37-0,90) | 0,48 (0,16-0,75) | 0,48 (0,16-0,75) |          |
| TARE                                 | 0,75 (0,46-0,90) | 0,56 (0,29-0,75) | 0,49 (0,23-0,70) | 0,36 (0,12-0,62) | -                | 0,614    |
| TACE                                 | 0,66 (0,54-0,74) | 0,53 (0,41-0,64) | 0,37 (0,25-0,47) | 0,25 (0,15-0,36) | -                |          |
| Sağkalım oranı (%95,0 güven aralığı) |                  |                  |                  |                  |                  |          |

**Grafik 6. Rezeksiyon ve RF Tedavileri arası Sağkalım Süreleri**



**Grafik 7. TAKE ve TARE Tedavileri Arasındaki Sağkalım Oranları**



Evrelere göre tedavi grupları arası sağkalım çalışıldı. Evre 0 ve Evre A hastaların kendi evreleri özelinde; RF ablasyon ve Rezeksiyon tedavisi alan hasta grupları arasında sağkalım oranları karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,214$ ;  $p=0,623$ ).

Evre B ve Evre C hastalarda; TAKE ve TARE tedavisi alan hasta grupları arasında sağkalım oranları karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,090$ ;  $p=0,573$ ) Tablo 26.'da gösterilmiştir.

**Tablo 26. Evrelere Göre Tedaviler Arası Sağkalım Oranı**

|                                      | 12. Ay           | 24. Ay           | 36. Ay           | 60. Ay           | 120. Ay          | p değeri |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| Evre 0                               |                  |                  |                  |                  |                  |          |
| RF                                   | 1,00             | 0,85 (0,51-0,96) | 0,69 (0,37-0,87) | 0,69 (0,37-0,87) | 0,52 (0,16-0,79) | 0,214    |
| Rezeksiyon                           | 1,00             | 1,00             | 1,00             | 1,00             | -                |          |
| Evre A                               |                  |                  |                  |                  |                  |          |
| RF                                   | 0,95 (0,80-0,99) | 0,84 (0,67-0,92) | 0,56 (0,38-0,70) | 0,46 (0,29-0,62) | 0,26 (0,09-0,45) | 0,623    |
| Rezeksiyon                           | 1,00             | 0,80 (0,20-0,97) | 0,80 (0,20-0,97) | 0,40 (0,05-0,75) | 0,40 (0,05-0,75) |          |
| Evre B                               |                  |                  |                  |                  |                  |          |
| TARE                                 | 1,00             | 0,75 (0,13-0,96) | 0,75 (0,13-0,96) | 0,75 (0,13-0,96) | -                | 0,090    |
| TACE                                 | 0,70 (0,47-0,84) | 0,51 (0,29-0,69) | 0,28 (0,11-0,47) | 0,23 (0,08-0,42) | -                |          |
| Evre C                               |                  |                  |                  |                  |                  |          |
| TARE                                 | 0,56 (0,40-0,70) | 0,44 (0,28-0,58) | 0,26 (0,13-0,41) | 0,11 (0,03-0,24) | -                | 0,573    |
| TACE                                 | 0,66 (0,54-0,74) | 0,53 (0,41-0,64) | 0,37 (0,25-0,47) | 0,25 (0,15-0,36) | -                |          |
| Sağkalım oranı (%95,0 güven aralığı) |                  |                  |                  |                  |                  |          |

## 5. TARTIŞMA

Hepatoselüler kanser mortalitesi en yüksek kanserler arasında 3. sıradadır. Önlenabilir nedenler ile mücadeleye ve tedavilerdeki ilerlemelere rağmen bu kanser türünde sağ kalım halen oldukça düşüktür. Uygun tedavi veya tedavi kombinasyonlarının seçimi karaciğer parankiminin işlevi, hastanın genel durumu ve tümörün boyutu gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Bu faktörlerin değerlendirilmesi ve tedavi modalitelerinin tartışılması için HSK'da multidisipliner tedavi yaklaşımı

önerilmektedir. Çalışmamızdaki amacımız merkezimizde takipli HSK hastalarının multidisipliner yaklaşım ile yapılan tedavilerinin sağ kalım üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Hastaların demografik özelliklerine baktığımızda kadın/erkek oranı 1: 3, ortalama tanı yaşı  $62,8 \pm 9,3$  saptanmıştır. Bu durum daha önce yapılmış çalışmalar ile benzer bulunmuştur.(89, 93, 94, 97)

Çalışmamızda HSK etiyojisinde kronik HBV enfeksiyonu %56,7 oranında en sık etken iken 2. sırada %26,2 oran ile NASH yer almaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu %12,6 oran ile 3. Sırada, alkol ve Kronik HDV enfeksiyonu %4,8 oran ile 4. ve 5. sırada etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

Etiyolojik faktörler küresel anlamda farklı insidans göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde en sık etken kronik HCV enfeksiyonu ve alkol iken, Orta Asya ve Tayvan'da Kronik HBV enfeksiyonu ilk neden olarak karşımıza çıkmaktadır.(90) Türkiye'de yapılan çalışmalara baktığımızda Alacalıoğlu ve ark.'nın yaptığı 221 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %44,4'ünde kronik HBV enfeksiyonu en sık etiolojik neden, %21,3'ünde kronik HCV enfeksiyonu 2. sıklıkta etiolojik neden olarak belirtilmiştir.(89) Özer ve ark. yaptığı çalışmada hastalarının %65,7'sinde HBV en sık etiolojik neden, %28,6'sında HCV 2. sıklıkta etiolojik neden olarak belirtilmiştir.(93) Yine benzer şekilde Uzunlumoğlu ve ark. 7 merkezli, 1994-1997 tarihleri arasında görülen 207 hastaya dayanan çalışmasında hastaların %56'sında HBV, %23,2'sinde HCV 2. sıklıkta etiolojik nedendi.(91) Amerika, Avrupa ve Akdeniz'deki diğer ülkelerde özellikle HCV enfeksiyonu HSK gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir.(107) Ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde Uzak Doğu ülkelerinde de HBV, HSK'nın en yaygın nedeni olarak belirtilmiştir.(94)

Uzunlumoğlu ve ark. yaptığı 7 merkezli çalışmada etiyojide alkolü %7,2 oranında HSK etiyojisi olarak belirtilmiştir.(91) Bizim çalışmamızda da alkol etiyojide %4,8 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda siroz oranı %88 saptanmıştır. Hastaların %56'sı Child A siroz, %39'u Child B siroz, %3,8'i Child C siroza sahipti. Sirotik ve nonsirotik hastalarda yine etiyojide HBV en sık sebepti. Child A ve Child B siroza sahip hastaların

sağkalımı karşılaştırıldığında Child A hastaların sağkalımı anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştı (sırasıyla ortalama 53 ay; ortalama 14 ay  $p<0.001$ ). Benzer şekilde Alacalıoğlu ve ark. (89), Sakar ve ark. (92) ve Borzio ve ark. (97) çalışmalarında Child A sınıfı hastaların sağkalımı önemli ölçüde uzun olduğunu belirtmiştir. Literatür ile benzer şekilde dekompanzasyon ile birlikte sağkalımın kısaldığı gözlenmektedir ve Child-Pugh sınıflamasının bağımsız bir prognostik faktör olduğu gözlemlenmiştir.

Hastalık evresi ve tedavi çeşitleri değerlendirildiğinde çalışmamızda en yüksek oranda saptanan evre %38,3 oranı ile BCLC C, %27,6 oran ile 2. sırada BCLC A, 3. sırada %19,9 oran ile BCLC B ve en düşük oranda saptanan evre %5,3 oran ile BCLC D idi. İleri evredeki hastaların fazla olması tarama protokollerinin daha etkin uygulanması gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca hastanemiz radyolojik tedaviler için referans merkez olduğu için görece ileri evre hasta sayısı fazla olabilir. Çalışmamızda verilen tedavilerin %34,5'ini TAKE tedavisi oluşturmaktadır. Bunu %24,8 oran ile RF ablasyon tedavisi ve üçüncü sırada %18,9 oran ile palyatif tedavi takip etmekteydi. Sistemik tedavi %6,8'ini oluşturmaktaydı. Çin'de yapılan tek merkezli 14 yıllık 2887 hasta sayılı bir çalışmada; hastaların %40'ının BCLC B, %30,5'inin BCLC C, %21,4'ünün BCLC A, ve %8,1'inin BCLC D olduğu saptanmış. Aynı çalışmada tedavi olarak, %39,3 hastaya TAKE, %26,1 hastaya palyasyon tedavisi, %17,2 hastaya cerrahi tedavi ve TAKE tedavisi, %14,1 hastaya sadece cerrahi tedavi ve %3,3 hastaya RFA veya MCT tedavisi verilmiş.(95) Sang ve ark. yaptığı çalışmada ilk tedavi olarak %52.5 hasta TAKE, %32.7 hasta palyatif bakım, %7,4 hasta RF ablasyon, %6,6 hasta rezeksiyon ve %0,8 hasta sistemik tedavi aldığı belirtilmiş.(94) Hastalarımızın yaklaşık 3 te 1'i ileri evre hastalık olarak tanı almasına rağmen bu hasta grubunda sistemik tedavi oranı oldukça düşüktür. Bu hasta grubunda radyolojik tedaviler daha çok tercih edilmiştir. Literatürde ileri evre hastalık için ön planda önerilen tedavi sistemik tedavi olmakla birlikte TAKE tedavisini de öneren çalışmalar mevcuttur.(115)

Karaciğer nakli (%1,9) ve rezeksiyon (%5,3) gibi küratif tedavilerin çoğu hastanın erken evreyi geçmiş olmasından dolayı oldukça düşük oranda tedavi seçeneği olarak verilmiş olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların %40,8'i tek nodüle sahipti ve %22 hastada portal ven trombozu, %5 hastada ekstrahepatik metastaz saptanmıştır. Ortalama sağkalım süresi tüm hastalar için 29 ay olarak saptanmıştır. 1 yıllık sağkalım %71, 3 yıllık sağkalım %43, 5 yıllık sağkalım %33 ve 10 yıllık sağkalım %20 saptanmıştır. En yüksek ortalama sağkalım süresine ulaşan tedavi grubu ortalama 103 ay ile nakil tedavisi alan hastalardır. En düşük ortalama sağkalıma (9 ay) sahip hasta grubu palyatif tedavi verilen hasta grubu olarak saptanmıştır. Çalışmamızın en fazla kısmını oluşturan TAKE tedavisi alan hastaların ortalama sağ kalımı 27 ay olarak saptanmıştır.

Tümör sayısı ve sağkalım açısından bakıldığında; Alacalıoğlu ve ark. çalışmasında %69,2'sinde tek nodül, %12,5'inde ekstrahepatik metastaz saptandığı belirtilmiş ve ortalama sağkalım 14 ay olarak belirtilmiştir.(89) Sakar ve ark. yapmış olduğu çalışmada ortalama sağkalım 16,9 ay olarak belirtilmiştir.(92) Sang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarının %64.2'sinin tek nodüle sahip olduğu, %68.1'ine portal ven trombozu eşlik ettiği ve 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla %44,4 , %21,0 ve %12,1 olduğu belirtilmiştir.(94) Amerika'da 2015'te SEER veri tabanı kullanılarak yapılan 63,297 hasta sayılı retrospektif bir çalışmada tek tümörler %86,6 oranında saptanmış, ortalama sağkalım 6 ay olarak belirtilmiş ve 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %31,3, %5,1 ve %0,8 olarak saptanmıştır.(96) Literatür ile karşılaştırıldığında daha iyi bir sağkalıma sahip olduğumuz görülmektedir.(116) Bunun en önemli nedeni multidisipliner yaklaşımla tedavi kararlarının alınmış olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda BCLC evreleri ve sağkalım oranları kısaca şöyledir; BCLC evre 0 hastaların median sağkalımı 132 ay, BCLC evre A hastaların 72 ay, BCLC evre B hastaların 27 ay, BCLC evre C hastaların 11 ay, BCLC evre D hastaların 10 ay olarak saptanmıştır. 1 yıllık sağkalım oranları evre 0'da %100, evre A'da %96, evre B'de %73, evre C'de %48 ve evre D'de %36 saptanmıştır.

2015'te 14 ülkeden 42 merkezin toplam 18,031 hastanın verileriyle yapılmış BRIDGE çalışmasında en yaygın BCLC evresi; Kuzey Amerika, Avrupa, Çin ve Güney Kore'de C iken, Japonya ve Tayvan'da A olarak saptanmış. İlk tedavi olarak en sık Kuzey Amerika, Avrupa, Çin ve Güney Kore'de TACE, Japonya'da ablasyon

tedavisi, Tayvan’da rezeksiyon olarak belirtilmiş ve sağkalım bölgeye göre önemli farklılık göstermiş. Tayvan için medyan sağ kalıma ulaşamamış, ortalama sağkalım Japonya için 60 ay, Kuzey Amerika için 33 ay, Güney Kore için 31 ay, Avrupa için 24 ay ve Çin için 23 ay olarak saptanmış ( $p < 0.0001$ ).<sup>(90)</sup>

Etiyolojiye göre sağkalım analizi yapıldığında çalışmamızda saptanan en sık 3 etken arasında (KBH, NASH, KCH) sağkalım sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde NAFLD ilişkili HSK hastalarının mortalitesi diğer HSK etyolojilerine kıyasla daha yüksek olduğu ve bunun nedenleri arasında bu hastalarının diğer etiyolojilere göre metabolik yönden daha riskli bileşenlerinin olması, daha fazla kardiyovasküler hastalığa sahip olması ve daha ileri evrede tanı almasının etkisi olduğu belirtilmiştir.<sup>(34)</sup>

Bizim çalışmamızda RF ablasyon ve rezeksiyon tedavileri, karaciğer naklinden sonra en yüksek sağkalıma ulaşılmış iki tedavi grubudur. Bu iki tedavi benzer evredeki hastalara uygulanabilen tedaviler olup hastanemizde hastalar multidisipliner konsey tarafından seçilmektedir. Çalışmamızda bu iki tedavi grubunun sağkalım sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

RF ve rezeksiyon tedavisi erken evre hastalıkta seçilebilen iki tedavi modalitesi olup bunlar arasında sağkalım sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar incelenmiştir. 2019’da Güney Kore’de yapılmış çalışmada; RF yapılmış 63 hasta, hepatik rezeksiyon yapılmış 80 hasta değerlendirilmiş ve ortalama sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamış.<sup>(98)</sup> 580 hastalık bir çalışmada genel sağkalım oranları arasında (%85.5’e karşı %90.9; sırasıyla;  $P=0,194$ ) anlamlı fark bulunmamakla birlikte RF ablasyon tedavisi, tedavi sonrası daha az majör komplikasyon ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiş.<sup>(99)</sup> Yine başka bir çalışmada 145 hastada RF ablasyon ve rezeksiyon arasında 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p = 0,048$ ), 2 cm ve daha küçük HSK’ya sahip hastalarda perkütan RF ablasyonun etkililiği ve güvenliği cerrahi rezeksiyondan daha iyi olarak belirtilmiştir.<sup>(100)</sup> Çin’de cerrahlar tarafından yapılmış 168 hasta sayılı, 3 yıllık randomize kontrollü bir çalışmada iki grup arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamış ( $p=0,342$ ) ancak karaciğerin belirli bölgelerindeki HSK’ların tedavisi için RF ablasyonun yetersiz kalma eğilimi olması

nedenli cerrahi tedavinin daha iyi bir seçenek olabileceği belirtilmiştir.(101) Yine Çin’de cerrahlar tarafından yapılmış 877 hasta sayılı randomize kontrollü bir çalışmada genel olarak rezeksiyon tedavisi yapılan hastaların RF ablasyon tedavisi verilen hastalara göre sağkalımın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış ve bunu cerrahi deneyimin artmasına ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ile ilişkilendirmişler.(102) Amerika’da cerrahlar tarafından yapılmış  $\leq 3$  cm tek tümörü olan 2804 hasta sayılı bir meta-analizde; 1984 hastaya RF ablasyon, 820 hasta rezeksiyon tedavisi yapılmış ve rezeksiyon grubunda düzeltilmiş ortalama genel sağkalım anlamlı şekilde daha uzun saptanmış (5 yıl OS; 54% karşısında 37%,  $p < 0.001$ ). (103)

TAKE ve TARE tedavileri; orta ve ileri evre hastalıkta seçilebilen tedavi seçenekleridir ve benzer hasta grubuna uygulanabilmeleri nedeniyle çalışmamızda TARE ve TAKE tedavileri arasında sağkalım sonuçları karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde TAKE ve TARE tedavisini sağkalım açısından karşılaştıran çalışmalar incelenmiştir. Amerika’da Ludwig ve ark. yaptığı 14 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde DEB-TAKE ve TARE tedavisi dolaylı olarak karşılaştırılmış ve 1 yıllık ortalama sağkalım DEB-TAKE’de önemli ölçüde arttığı (79%; 54,8% , $p=0.02$ ) ancak 2 ve 3 yıllık sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir.(104) Akinwande ve ark. yaptığı 358 (291;67) hasta sayılı prospektif bir çalışmada DEB-TAKE ile TARE tedavisine göre anlamlı bir ortalama sağkalım olduğunu belirtmişler (DEB-TAKE OS 13 ay, TARE OS 4 ay;  $p = 0.0077$ ). (105) Bizim çalışmamızla benzer şekilde Almanya’da yapılan randomize kontrollü prospektif bir çalışmada herhangi bir invazyonu olmayan toplam 24 hasta DEB-TACE ve TARE tedavisi olarak 2 grupta incelenmiş ortalama sağkalım TARE hastalarında 592 gün, TAKE hastalarında 788 gün saptanmış olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamış ( $p=0.9271$ ). (107) Yine benzer şekilde bir çalışmada TAKE ve TARE tedavileri arasında ortalama sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı saptanmış (DEB-TAKE 9,9 ay; TARE 8,1 ay;  $p=.11$ ). (106) Amerika’da 71 hasta ile yapılan çalışmada ortalama genel sağkalım 2 grup için de benzer saptanmış (TAKE 6 ay; TARE 6 ay;  $p=0,7$ ). (108) Ülkemizde 80 hasta sayılı bir çalışmada ortalama sağkalım TACE için 30,63 ay TARE için 39,24 ay saptanmış ( $p=0.014$ ). 1 yıllık sağkalım oranları TACE için %74 TARE için %72; 2 yıllık sağkalım oranları TACE

için %59 TARE için %47 saptanmış ve TARE tedavisi alan hastaların daha uzun bir sağkalım oranına sahip olduğu bulunmuş.(109)

HSK'da laboratuvar incelemesi spesifik olmamakla birlikte bazı laboratuvar değerlerinin sağkalımı predikte edebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda laboratuvar parametreleri arasında yapılan çok değişkenli analizde AFP, Albümin ve ALT düzeylerinin sağkalımı üzerinde anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır. Klinik parametrelerden cinsiyet, DM ve HT'un sağkalım üzerinde etkisi saptanmamıştır. Literatürde erkek cinsiyet ve DM'un sağkalıma olumsuz etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar çok sayıdaki hastalar üzerinde değerlendirilmiştir.(117, 118) Bizim çalışmamızda anlamlı ilişki bulunmaması hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kim ve ark. yüksek ALT ve AST düzeyleri ile mortalite arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.(110) Saito ve ark. 912 hasta sayılı çalışmasında Child-Pugh evresi, total bilirubin seviyesi, albümin seviyesi, AFP seviyesi ve protrombin zamanının sağkalımı anlamlı ölçüde etkilediği belirtilmiştir.(111) 245 hasta sayılı bir analizde bilirubinün önemli bağımsız sağkalım öncüsü olarak belirtilmiş ancak düşük albümin seviyesi, yüksek AFP seviyesi ve yüksek ALP'nin rolünün hasta heterojenitesi nedeniyle çelişkili olduğunu belirtmiştir.(112) Ülkemizde yapılmış 115 hasta sayılı çalışmada sağkalım açısından; AFP, Trombosit sayısı, Bilirubin düzeyi ve Protrombin zamanına göre istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, düşük serum albümin düzeyi ( $\leq 3.4$  g/dL) olan hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmış ( $p=0.01$ ). (113) Başka bir çalışmada bilirubin seviyesi ve INR'nin sağkalımı olumsuz etkilediği; AST, ALT, AFP ve Trombosit sayısının sağkalım açısından anlamsız olduğu belirtilmiştir.(114)

## 6.SONUÇLAR

Çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu HSK'nın en sık nedenidir. Hastaların çoğu sirotikti. Child Pugh sınıflaması önemli bir prognostik göstergedir ve Child A sınıfı siroza sahip hastaların Child B'ye göre önemli sağkalım avantajı sağladığı görüldü. HSK'nın erken tanısı ve önlenmesine yönelik gelişmelere rağmen hastaların büyük çoğunluğu ileri evre olarak tanı almıştır ve sürvi azalmıştır. TAKE ve TARE tedavisi

verilen hastalar arasında anlamlı sağkalım avantajı yoktur. Yine aynı şekilde RF ablasyon ve rezeksiyon tedavileri arasında anlamlı sağkalım avantajı yoktur. AFP, Albümin ve ALT düzeylerinin sağkalımı tahmin etmede anlamlı olduğu saptanmıştır. Literatür ile karşılaştırıldığında hastalarımızda genel sağkalım daha fazla bulunmuştur. Bunun da multidisipliner yaklaşımın sağladığı faydanın bir yansıması olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak multidisipliner tedavi yaklaşımı ile sağkalımda iyileşme sağlanabilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, Lurje G. 'Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma - a Multidisciplinary Approach.' Int J Mol Sci. 2019 Mar 22;20(6):1465. doi:10.3390/ijms20061465.
- 2- Gadsden MM, Kaplan DE. 'Multidisciplinary Approach to HCC Management: How Can This Be Done?' Dig Dis Sci. 2019 Apr;64(4):968-975. doi:10.1007/s10620-019-05593-8.
- 3- Siddique O, Yoo ER, Perumpail RB, Perumpail BJ, Liu A, Cholaneril G, Ahmed A.J. 'The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma.' Multidiscip Healthc. 2017 Mar 20;10:95-100. doi: 10.2147/JMDH.S128629.
- 4- Lhewa D, Green EW, Naugler WE. 'Multidisciplinary Team Management of Hepatocellular Carcinoma Is Standard of Care' Clin Liver Dis. 2020 Nov;24(4):771-787. doi: 10.1016/j.cld.2020.07.009.
- 5- Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. 'Hepatocellular carcinoma epidemiology.' BestPract Res Clin Gastroenterol. Vol. 28 no. 5 p. 753-70. doi:10.1016/j.bpg.2014.08.007.
- 6- Arndt Vogel, Tim Meyer, Gonzalo Sapisochin, Riad Salem, Anna Saborowski 'Hepatocellular carcinoma' Lancet. Vol. 400 no. 100360 p. 1345-1362. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4. Epub 2022 Sep 6.

- 7- Fatih Boyvat 'Local ablation for hepatocellular carcinoma' *Exp Clin Transplant*. Vol. 12 no.1 p. 55-9. doi: 10.6002/ect.25liver.152.
  
- 8- Zeng-Mei Si, Guang-Zhi Wang, Sheng Qian, Xu-Dong Qu, Zhi-Ping Yan, Rong Liu, Jian-Hua Wang 'Combination Therapies in the Management of Large ( $\geq 5$  cm) Hepatocellular Carcinoma: Microwave Ablation Immediately Followed by Transarterial Chemoembolization' *J Vasc Interv Radiol*. Vol. 27 no. 10 p. 1577-83. doi: 10.1016/j.jvir.2016.02.014. Epub 2016 Apr 18.
  
- 9- Lindsey A. Torre; Rebecca L. Siegel; Elizabeth M. Ward; Ahmedin Jemal 'Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update' *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* vol. 25 no. 1 p. 16–27.  
doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
  
- 10- Camilla Mattiuzzi and Giuseppe Lippi 'Current Cancer Epidemiology' *J Epidemiol Glob Health*. Vol. 9 no. 4 p. 217–222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001
  
- 11- Saranya Chidambaranathan-Reghupaty, Paul B Fisher, Devanand Sarkar 'Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification' *Adv Cancer Res* vol. 149 no. 1 p.61. doi: 10.1016/bs.acr.2020.10.001.
  
- 12- Forner A, Reig M, Bruix J 'Hepatocellular carcinoma'. *Lancet*. Vol. 391 no. 10127 p. 1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
  
- 13- Hartke J, Johnson M, Ghabril M. 'The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.' *Semin Diagn Pathol*. Vol. 34 no. 2 p. 153-159. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.011.
  
- 14- Heimbach, Julie K.; Kulik, Laura M.; Finn, Richard S.; Sirlin, Claude B.; Abecassis, Michael M.; Roberts, Lewis R.; Zhu, Andrew X.; Murad, M. Hassan; Marrero, Jorge A. 'AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma' *Hepatology* vol. 67 no. 1 p. 358-380, DOI: 10.1002/hep.29086
  
- 15- Ju Dong Yang, Pierre Hainaut, Gregory J Gores, Amina Amadou, Amelie Plymoth, Lewis R Roberts 'A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk,

prevention and management' *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 16 no. 10 p. 589-604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y.

16- A M Hui, M Makuuchi, X Li 'Cell cycle regulators and human hepatocarcinogenesis' *Hepatogastroenterology*. 1998 Sep-Oct;45(23):1635-42. PMID: 9840120

17- Trishe Y-M Leong<sup>1</sup>, Anthony S-Y Leong Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma HPB (Oxford) 2005;7(1):5-15. doi:10.1080/13651820410024021.

18- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR 'A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management.' *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;16(10):589-604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y.

19- Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, Ferlay J, et al. 2International trends in hepatocellular carcinoma incidence.' *Int J Cancer*. 2020 Jul 15;147(2):317-330.doi: 10.1002/ijc.32723.

20- Katherine A McGlynn, Jessica L Petrick, Hashem B El-Serag, 'Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma' *Hepatology*. 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13. doi: 10.1002/hep.31288.

21- Pandyarajan V, Govalan R, Yang JD. 'Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma.' *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 6;22(2):479. doi: 10.3390/ijms22020479.

22- Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. 'Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan.' *JAMA* 2013 Sep 4;310(9):974-6.doi: 10.1001/jama.2013.276701.

23- Hashem B El-Serag, Fasiha Kanwal 'Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go?' *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1767-75.doi: 10.1002/hep.27222.

- 24- George N Ioannou, Pamela K Green, Kristin Berry ‘HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma’ J Hepatol. 2017 Sep 5;S0168-8278(17)32273-0. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.030.
- 25- Zhao LH, et al. ‘Genomic and oncogenic preference of HBV integration in hepatocellular carcinoma’ Nat Commun.2016 Oct5;7:12992. doi:10.1038/ncomms12992.
- 26- Cori Campbell, Tingyan Wang, Anna L. McNaughton, Eleanor Barnes, and Philippa C. Matthews ‘Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: a systematic review and meta-analysis’ J Viral Hepat. 2021 Mar; 28(3): 493–507. Published online 2020 Dec 28. doi: 10.1111/jvh.13452
- 27- Giacomo Emanuele Maria Rizzo, Giuseppe Cabibbo, Antonio Craxi ‘Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma’ Viruses. 2022 May 7;14(5):986. doi: 10.3390/v14050986.
- 28- Chayanupatkul M., Omino R., Mittal S., Kramer J.R., Richardson P., Thrift A.P., El-Serag H.B., Kanwal F. ‘Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection.’ J. Hepatol. 2017;66:355–362. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.013
- 29- Chuen-Fei Chen<sup>1</sup>, Wen-Chung Lee, Hwai-I Yang, Hung-Chuen Chang, Chin-Lan Jen, Uchenna H Iloeje, Jun Su, Chuhsing K Hsiao, Li-Yu Wang, San-Lin You, Sheng-Nan Lu, Chien-Jen Chen; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL–HBV) Study Group. ‘Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma’ Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1240-8, 1248.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.036.
- 30- Zhang X, Guan L, Tian H, Zeng Z, Chen J, Huang D, Sun J, Guo J, Cui H, Li Y. ‘Risk Factors and Prevention of Viral Hepatitis Related Hepatocellular Carcinoma.’ Front Oncol. 2021 Sep 9;11:686962. doi: 10.3389/fonc.2021.686962.

- 31- Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. 'Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors.' *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;20(1):37-49. doi: 10.1038/s41575-022-006886.
- 32- Huang D.Q., et al.'Hepatocellular carcinoma incidence in alcohol-associated cirrhosis: systematic review and meta-analysis.' *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022 doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.032
- 33- Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Argo CK.  
'Systematic review with metaanalysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases.' *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Oct;48(7):696-703. doi: 10.1111/apt.14937.
- 34- Younossi ZM, Henry L. 'Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma.' *JHEP Rep*. 2021 May 11;3(4):100305. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100305.
- 35- Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. 'Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis.' *Annu Rev Med*. 2016;67:103-17. doi: 10.1146/annurev-med-090514-013832.
- 36- Manami Inoue, MD, PhD; Motoki Iwasaki, MD, PhD; Tetsuya Otani, MD, PhD; et al Shizuka Sasazuki, MD, PhD; Mitsuhiro Noda, MD; Shoichiro Tsugane, MD, DMSc; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 'Diabetes Mellitus and the Risk of Cancer Results From a Large-Scale Population-Based Cohort Study in Japan' *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1871-1877. doi:10.1001/archinte.166.17.1871
- 37- Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. 'Obesity and liver cancer.' *Ann Hepatol*. 2019 Nov-Dec;18(6):810-815. doi: 10.1016/j.aohep.2019.07.004.
- 38- Plaz Torres MC, Jaffe A, Perry R, Marabotto E, Strazzabosco M, Giannini EG. 'Diabetes medications and risk of HCC.' *Hepatology*. 2022 Dec;76(6):1880-1897. doi: 10.1002/hep.32439.

- 39- Asafo-Agyei KO, Samant H. 'Hepatocellular Carcinoma.' 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644603 Free Books & Documents.
- 40- Y Matsumoto, T Suzuki, I Asada, K Ozawa, T Tobe, I Honjo 'Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels' Cancer. 1982 Jan 15;49(2):354-60. doi: 10.1002/1097-0142(19820115)49:2<354::aid-cnrcr2820490224>3.0.co;2-j.
- 41- Shoji Kubo<sup>1</sup>, Kazuhiro Hirohashi, Osamu Yamazaki, Mitsuharu Matsuyama, Hiromu Tanaka, Katsuhiko Horii, Taichi Shuto, Takatsugu Yamamoto, Shuichi Kawai, Kenichi Wakasa, Shuhei Nishiguchi, Hiroaki Kinoshita. 'Effect of the presence of hepatitis B e antigen on prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B' World J Surg. 2002 May;26(5):555-60.doi: 10.1007/s00268-001-0267-1.
- 42- Jaw-Ching Wu, Yi-Hsiang Huang, Gar-Yang Chau, Chien-Wei Su, Chung-Ru Lai, Pui-Ching Lee, Teh-Ia Huo, I-Jane Sheen, Shou-Dong Lee, Wing-Yiu Lui.' Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma' J Hepatol. 2009 Nov;51(5):890-7.doi:10.1016/j.jhep.2009.07.009.
- 43- Yan-Gang Wang, Peng Wang, Bin Wang, Zheng-Ju Fu, Wen-Juan Zhao, Sheng-Li Yan. ' Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis' PLoS One. 2014 May 15;9(5):e95485. doi: 10.1371/journal.pone.0095485.
- 44- Premkumar M, Anand AC.'Tobacco, Cigarettes, and the Liver: The Smoking Gun.' J Clin Exp Hepatol. 2021 Nov-Dec;11(6):700-712. doi: 10.1016/j.jceh.2021.07.016.
- 45- Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. 'Chemical Risk Factors of Primary Liver Cancer: An Update.' Hepat Med. 2021 Jan 5;12:179-188. doi: 10.2147/HMER.S278070.

- 46- Dhakal A, Hashmi MF, Sbar E. 'Aflatoxin Toxicity.' Book.2023 Feb 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.PMID: 32491713 Free Books & Documents.
- 47- Joann L. Porter, Prashanth Rawla. 'Hemochromatosis.' 2023 Mar 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.PMID: 28613612
- 48- Kew MC. 'Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma.' Liver Cancer. 2014 Mar;3(1):31-40. doi: 10.1159/000343856.
- 49- Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, Thrift AP, Parepally M, Shakhathreh MH, Kanwal F. 'Incidence and Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis.' Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;15(8):1207-1217.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.006.
- 50- Raees A, Kamran M, Özkan H, Jafri W. 'Updates on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma.' Euroasian J Hepatogastroenterol. 2021 Jan-Jun;11(1):32-40. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1335.
- 51- Roskilly A, Rowe IA. 'Surveillance for hepatocellular cancer.' Clin Med (Lond). 2018 Apr 1;18(Suppl 2):s66-s69. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s66.
- 52- Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. 'Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives.' Gut. 2014 May;63(5):844-55.doi: 10.1136/gutjnl-2013-306627.
- 53- European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56:908–43.
- 54- Jiang HY, Chen J, Xia CC, Cao LK, Duan T, Song B. 'Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis.' World J Gastroenterol. 2018 Jun 14;24(22):2348-2362. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2348.
- 55- Chedid MF, Kruel CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruel CDP, Scaffaro LA, Chedid AD.  
'HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE

MANAGEMENT.’ Arq Bras Cir Dig. 2017 Oct-Dec;30(4):272-278. doi: 10.1590/0102-6720201700040011.

56- Vietti Violi N, Lewis S, Hectors S, Said D, Taouli B.

‘Radiological Diagnosis and Characterization of HCC.’ 2019 Aug 6. In: Hoshida Y, editor. Hepatocellular Carcinoma: Translational Precision Medicine Approaches [Internet]. Cham (CH): Humana Press; 2019. Chapter 4. DOI: 10.1007/978-3-030-21540-8\_4

57- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. ‘BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update.’ J Hepatol. 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.

58- Selçuk H. ‘Prognostic Factors and Staging Systems in Hepatocellular Carcinoma.’ Exp Clin Transplant. 2017 Mar;15(Suppl 2):45-49. doi: 10.6002/ect.TOND16.L11.

59- Sasan Roayaie, Khaled Obeidat, Carlo Sposito, Luigi Mariani, Sherrie Bhoori, Alessandro Pellegrinelli, Daniel Labow, Josep M Llovet, Myron Schwartz, Vincenzo Mazzaferro ‘Resection of hepatocellular cancer  $\leq 2$  cm: results from two Western centers’ Hepatology. 2013 Apr;57(4):1426-35. doi: 10.1002/hep.25832.

60- Josep M Llovet, Jordi Bruix ‘Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival’ Hepatology. 2003 Feb;37(2):429-42. doi: 10.1053/jhep.2003.50047.

61- Josep M Llovet, Jordi Bruix ‘Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008’ J Hepatol. 2008;48 Suppl 1:S20-37. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.022.

- 62- Llovet JM, et al. 'Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival.' *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429-42.doi: 10.1053/jhep.2003.50047.
- 63- J M Llovet, J Bustamante, A Castells, R Vilana, M del C Ayuso, M Sala, C Brú, J Rodés, J Bruix 'Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials' *Hepatology*. 1999 Jan;29(1):62-7.doi: 10.1002/hep.510290145.
- 64- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. 'Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma.' *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- 65- Llovet JM, et al. 'Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.' *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.doi: 10.1055/s-2007-1007122.
- 66- Ronnie Tung-Ping Poon, Sheung Tat Fan, Chung Mau Lo, Chi Leung Liu, John Wong 'Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation' *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):373-82.doi: 10.1097/00000658-200203000-00009.
- 67- Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. 'Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis.' *Ann Surg*. 2015 May;261(5):947-55. doi: 10.1097/SLA.0000000000000710.
- 68- Sugawara Y, Hibi T. 'Surgical treatment of hepatocellular carcinoma.' *Biosci Trends*. 2021 Jul 6;15(3):138-141. doi: 10.5582/bst.2021.01094.
- 69- Alessandro Cucchetti, Fabio Piscaglia, Eugenio Caturelli, Luisa Benvegnù, Marco Vivarelli, Giorgio Ercolani, Matteo Cescon, Matteo Ravaioli, Gian

Luca Grazi, Luigi Bolondi, Antonio Daniele Pinna ‘Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population’ *Ann Surg Oncol*. 2009 Feb;16(2):413-22.doi: 10.1245/s10434-008-0232-4.

70- Josep M Llovet, Myron Schwartz, Vincenzo Mazzaferro ‘Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma’ *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):181-200. doi: 10.1055/s-2005-871198.

71- Josep M Llovet, Andrew Burroughs, Jordi Bruix ‘Hepatocellular carcinoma’ *Lancet*. 2003 Dec 6;362(9399):1907-17. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1.

72- Muhammad H, Tehreem A, Ting PS, Gurakar M, Li SY, Simsek C, Alqahtani SA, Kim AK, Kohli R, Gurakar A. ‘Hepatocellular Carcinoma and the Role of Liver Transplantation: A Review.’ *J Clin Transl Hepatol*. 2021 Oct 28;9(5):738-748. doi: 10.14218/JCTH.2021.00125.

73- Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, Durand F, Ijzermans J, Polak W, Zheng S, Roberts JP, Sapisochin G, Hibi T, Kwan NM, Ghobrial M, Soin A. ‘Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference.’ *Transplantation*. 2020 Jun;104(6):1136-1142.doi: 10.1097/TP.0000000000003174.

74- Kayvan Roayaie, Sandy Feng ‘Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: room for improvement?’ *Liver Transpl*. 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S36-43.doi: 10.1002/lt.21329.

75- Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P.

‘MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation.’ *Gut*. 2007 Sep;56(9):1283-90. doi: 10.1136/gut.2006.102764.

76- Kim HJ, Lee HW. ‘Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease.’ *Clin Mol Hepatol*. 2013 Jun;19(2):105-15. doi: 10.3350/cmh.2013.19.2.105.

- 77- Filgueira NA. 'Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation' *World J Hepatol*. 2019 Mar 27;11(3):261-272. doi: 10.4254/wjh.v11.i3.261.
- 78- de'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. 'Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review.' *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21;21(39):11185-98. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11185.
- 79- Lencioni R, Crocetti L. 'Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma' *Radiology*. 2012 Jan;262(1):43-58. doi: 10.1148/radiol.11110144.
- 80- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. 'Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less' *Gut*. 2005 Aug;54(8):1151-6. doi:10.1136/gut.2004.045203.
- 81- Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, Carrafiello G, Azoulay D, Petrillo A, Curley SA. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update 'Oncologist'. 2019 Oct;24(10):e990-e1005. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0337.
- 82- Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. 'Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data.' *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):106-16. doi: 10.1002/hep.28453.
- 83- Clark TW. 'Complications of hepatic chemoembolization.' *Semin Intervent Radiol*. 2006 Jun;23(2):119-25. doi: 10.1055/s-2006-941442.
- 84- Han K, Kim JH. 'Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system' *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10327-35. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10327.

- 85- Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y. 'Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma' *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 31;21(21):8165. doi: 10.3390/ijms21218165.
- 86- Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A 3rd, Nemcek AA Jr, Gates VL, Abecassis M, Omary RA, Salem R. 'Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis.' *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):71-81. doi: 10.1002/hep.21980.
- 87- Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L. 'Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes' *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):52-64. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.006.
- 88- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. 'EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.' *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- 89- Ahmet Alacacioglu, Isil Somali, Ilkay Simsek, Ibrahim Astarcioglu, Metin Ozkan, Cemalettin Camci, Necati Alkis, Aziz Karaoglu, Oktay Tarhan, Tugba Unek, Ugur Yilmaz. 'Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study' *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Oct;38(10):683-8. doi: 10.1093/jjco/hyn082. Epub 2008 Aug 27.
- 90- Joong-Won Park, Minshan Chen, Massimo Colombo, Lewis R Roberts, Myron Schwartz, Pei-Jer Chen, Masatoshi Kudo, Philip Johnson<sup>8</sup>, Samuel Wagner, Lucinda S Orsini, Morris Sherman. 'Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study' *Liver Int*. 2015 Sep;35(9):2155-66. doi: 10.1111/liv.12818.

- 91- Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, Tankurt E, Sarioğlu M, Ozenirler S, Akkiz H, Tözün N, Değertekin H, Okten A. 'Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey.' *Dig Dis Sci*. 2001 May;46(5):1022-8. doi: 10.1023/a:1010705910858.
- 92- Sakar B, et al. 'Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis.' *Am J Clin Oncol*. 2004 Oct;27(5):489-93. doi: 10.1097/01.coc.0000136019.94333.09.
- 93- Ozer B, Serin E, Yilmaz U, Gümürdülü Y, Saygili OB, Kayaselçuk F, Boyacioğlu S. 'Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey.' *Turk J Gastroenterol*. 2003 Jun;14(2):85-90.PMID: 14614632
- 94- Lee SS, Shin HS, Kim HJ, Lee SJ, Lee HS, Hyun KH, Kim YH, Kwon BW, Han JH, Choi H, Kim BH, Lee JH, Kang HY, Shin HD, Song IH. 'Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience.' *Korean J Hepatol*. 2012 Mar;18(1):48-55. doi: 10.3350/kjhep.2012.18.1.48.
- 95- Chun-Yan Wang, Shengmian Li. 'Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China.' *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(4):e14070. doi: 10.1097/MD.00000000000014070.
- 96- Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. 'Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality.' *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):191-9. doi: 10.1002/hep.27388.
- 97- Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, Quagliuolo M; Gruppo Epatologico Lombardo (GEL). 'Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy' *Dig Liver Dis*. 2007 Nov;39(11):1011-7. doi: 10.1016/j.dld.2007.06.018.

- 98- Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kang TW, Paik YH, Kim JM, Joh JW. 'Hepatic resection vs percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting right diaphragm.' *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Mar 15;11(3):227-237. doi: 10.4251/wjgo.v11.i3.227.
- 99- Kang TW, Kim JM, Rhim H, Lee MW, Kim YS, Lim HK, Choi D, Song KD, Kwon CH, Joh JW, Paik SW, Paik YH, Ahn JH. 'Small Hepatocellular Carcinoma: Radiofrequency Ablation versus Nonanatomic Resection--Propensity Score Analyses of Long-term Outcomes.' *Radiology*. 2015 Jun;275(3):908-19. doi: 10.1148/radiol.15141483.
- 100- Zhen-Wei Peng, Xiao-Jun Lin, Yao-Jun Zhang, Hui-Hong Liang, Rong-Ping Guo, Ming Shi, Min-Shan Chen. 'Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study' *Comparative Study Radiology*. 2012 Mar;262(3):1022-33. doi: 10.1148/radiol.11110817.
- 101- Min-Shan Chen, Jin-Qing Li, Yun Zheng, Rong-Ping Guo, Hui-Hong Liang, Ya-Qi Zhang, Xiao-Jun Lin, Wan Y Lau. 'A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma' *Randomized Controlled Trial Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):321-8. doi: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.
- 102- Le Li, Jialin Zhang, Xiaohua Liu, Xiaohang Li, Baoping Jiao, Tieli Kang. 'Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis' *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jan;27(1):51-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06947.x.
- 103- John T Miura, Fabian M Johnston, Susan Tsai, Dan Eastwood, Anjishnu Banerjee, Kathleen K Christians, Kiran K Turaga, T Clark Gamblin. 'Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm: a population-based analysis.' *HPB (Oxford)*. 2015 Oct;17(10):896-901. doi: 10.1111/hpb.12446.

- 104- Johannes M Ludwig, Di Zhang, Minzhi Xing, Hyun S Kim. 'Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus <sup>90</sup>Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma.' *Eur Radiol*. 2017 May;27(5):2031-2041. doi: 10.1007/s00330-016-4548-3.
- 105- Olagunke Akinwande, Prejesh Philips, Charles Scoggins, Robert C G Martin. 'Radioembolization Versus Chemoembolization (DEBDOX) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Matched Study.' *Anticancer Res*. 2016 Jan;36(1):239-46.
- 106- Joseph L McDevitt, Ali Alian, Baljendra Kapoor, Stacy Bennett, Amanjit Gill, Abraham Levitin, Mark Sands, K V Narayanan Menon, Federico N Aucejo, Bassam Estfan, Anil K Pillai, Sanjeeva P Kalva, Gordon McLennan. 'Single-Center Comparison of Overall Survival and Toxicities in Patients with Infiltrative Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization or Drug-Eluting Embolic Transarterial Chemoembolization.' *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Oct;28(10):1371-1377.doi: 10.1016/j.jvir.2017.05.017.
- 107- Michael B Pitton, Roman Kloeckner, Christian Ruckes, Gesine M Wirth, Waltraud Eichhorn, Marcus A Wörns, Arndt Weinmann, Mathias Schreckenberger, Peter R Galle, Gerd Otto, Christoph Dueber. 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma.' *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Apr;38(2):352-60.doi: 10.1007/s00270-014-1012-0. .
- 108- David A Kooby<sup>1</sup>, Vasili Egnatashvili, Swetha Srinivasan, Abbas Chamsuddin, Keith A Delman, John Kauh, Charles A Staley 3rd, Hyun S Kim. 'Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma.' *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Feb;21(2):224-30.doi: 10.1016/j.jvir.2009.10.013.
- 109- Cigdem Soydal, Mustafa F Arslan, Ozlem N Kucuk, Ramazan Idilman, Sadik Bilgic. 'Comparison of survival, safety, and efficacy after transarterial

chemoembolization and radioembolization of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B-C hepatocellular cancer patients.' Nucl Med Commun. 2016 Jun;37(6):646-9. doi: 10.1097/MNM.0000000000000486.

110- Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I.  
'Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study.' BMJ. 2004 Apr 24;328(7446):983. doi: 10.1136/bmj.38050.593634.63.

111- Saito H, Masuda T, Tada S, Ebinuma H, Yamagishi Y, Ojio K, Inoue M, Hibi T. 'Hepatocellular carcinoma in Keio affiliated hospitals--diagnosis, treatment, and prognosis of this disease.' Keio J Med. 2009 Sep;58(3):161-75. doi: 10.2302/kjm.58.161.

112- M Schöniger-Hekele, C Müller, M Kutilek, C Oesterreicher, P Ferenci, A Gangl. 'Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival.' Gut. 2001 Jan;48(1):103-9. doi: 10.1136/gut.48.1.103.

113- Hale Gokcan, Nurten Savaş, Derya Oztuna, Gokhan Moray, Fatih Boyvat, Mehmet Haberal. 'Predictors of Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients.' Comparative Study Ann Transplant. 2015 Oct 6;20:596-603. doi: 10.12659/AOT.894878.

114- Alswat KA, Sanai FM, Altuwaijri M, Albenmoussa A, Almadi M, Al-Hamoudi WK, Abdo AA.  
'Clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma in a middle eastern population.' Hepat Mon. 2013 May 8;13(5):e7612. doi: 10.5812/hepatmon.7612.

115- Matthias Pinter, Florian Hücke, Ivo Graziadei, Wolfgang Vogel, Andreas Maieron, Robert Königsberg, Rudolf Stauber, Birgit Grünberger, Christian Müller, Claus Kölblinger, Markus Peck-Radosavljevic, Wolfgang Sieghart.  
'Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib.' Radiology. 2012 May;263(2):590-9. doi:10.1148/radiol.12111550.

116- Ding J, Wen Z.

‘Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. ‘BMC Cancer. 2021 Oct 29;21(1):1157. doi: 10.1186/s12885-021-08904-3.

117- Anna Mrzljak, Maja Cigrovski Berković<sup>1</sup>, Francesco Giovanardi, Quirino Lai.

‘The prognostic role of diabetes mellitus type 2 in the setting of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.’Croat Med J. 2022 Apr 30;63(2):176-186.doi: 10.3325/cmj.2022.63.176.

118- G Falkson<sup>1</sup>, A Cnaan, A J Schutt, L M Ryan, H C Falkson. ‘Prognostic

factors for survival in hepatocellular carcinoma.’ Cancer Res. 1988 Dec 15;48(24 Pt 1):7314-8.

