

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**HEPATOSELÜLER KANSER TANILI OLGULARDA
PERKÜTAN VE TRANSARTERİYEL GİRİŞİMSEL
TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMER MÜCAHİT KEMERCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KANSER TANILI OLGULARDA
PERKÜTAN VE TRANSARTERİYEL GİRİŞİMSSEL
TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMER MÜCAHİT KEMERCİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ MUHARREM KESKİN

KONYA 2020

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm iç hastalıkları anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında emek ve ilgisini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Dr. Öğretim Üyesi Muharrem KESKİN'e teşekkürü borç bilirim.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresi boyunca birlikte çalıştığım uzman doktor, asistan doktor, hemşire, sekreter, hasta bakıcı, temizlik personeli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan sevgili eşim Şerife'ye, oğlum Ahmet Asım'a ve doğumunu dört gözle beklediğimiz evladımıza ve tüm hayatım boyunca yanımda olan Anneme, Babama ve Kardeşlerime sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Ömer Mücahit KEMERCİ

KONYA-2020

ÖZET

Hepatoselüler Kansere Tanılı Olgularda Perkütan ve Transarteriyel Girişimsel Tedavilerin Değerlendirilmesi

Dr. Ömer Mücahit Kemerci, Uzmanlık Tezi, Konya 2020

Amaç: Hepatoselüler kanser (HSK) dünyada erkeklerde 5. sırada, kadınlarda 9. sırada en sık tanı konulan kanserdir [1, 2]. HSK erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir [3]. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar, 7. dekalarda pik yapar [4]. HSK dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen dördüncü nedenidir. HSK yılda yaklaşık 800.000 ölüme neden olur [5].

Çalışmamızın amacı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve hepatoselüler kanser tanısını histopatolojik ya da klinik/radyolojik olarak alan hastalara yapılan perkütan ve transarteriyel girişimlerin prognoza etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Onkoloji Bilim Dalı'na Kasım 2005 ve Kasım 2018 tarihleri arasında başvuran ve HSK tanısı histopatolojik veya klinik/radyolojik olarak alan 177 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların hastane otomasyon sistemindeki tüm verileri geriye dönük incelendi.

Hastaların yaş (yıl), cinsiyet, siroz varlığı, sirozu varsa etiyolojisi, siroz süresi (ay), MELD skoru, Child-Pugh skoru, HSK varlığı, HSK tanısının nasıl konduğu (Radyolojik/Patolojik veya her ikisi birlikte), HSK kitle sayısı, en büyük kitlenin boyutu (mm), vasküler invazyon durumu, ekstrahepatik yayılımının durumu, TNM evresi, Okuda evrelemesi, CLIP skoru, ablasyon durumu, ablasyon tipi (RFA, TAKE, Alkol enjeksiyon), ablasyon sayısı, ablasyon yanıtı, komplikasyon gelişip gelişmediği, ablasyon sonrası konstitüsyonel semptomlar durumu, hastanın Sorafenib tedavisi alması, portal ven trombozu varlığı, splenomegali varlığı, asit varlığı, varis varlığı, hepatorenal sendrom varlığı, hepatorenal sendroma girdiyse tipleri, ensefalopati varlığı not edildi.

Hastanın toplam takip süresi not edildi. Toplam takip süresi, ilk tanı tarihi ile son başvuru tarihi veya ölüm tarihi arasındaki süre (gün) olarak kabul edildi. Hastanın yaşamadığı kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS V 23.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Ablatif tedavilerin sağkalıma katkısı Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu 21.02.2020 tarihinde aldığı 2020/2318 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Bulgular: Sonlanım noktası olarak hastanın ölümü veya hastaneye son başvuru tarihi kabul edilmiştir. Çalışmanın sonlandığı tarihte dosya kayıtları, hastane bilgisayar sisteminde ve merkezi nüfus idare sisteminden hastaların sağkalım durumlarına bakılmıştır. Çalışmamızda genel sağkalım, ilk tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre gün olarak tanımlanmıştır. Ortalama genel sağkalım süresi 744 ± 79 (2-8395) gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak genel sağkalım ile ALP ($p=0,027$), GGT ($p=0,012$) düzeyleri ve INR ($p=0,049$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

İşlem yapılan hastalar radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, etanol enjeksiyon işlemlerine göre sınıflandırılmıştır. Ablatif tedavi alan 75 hastadan 38'ine (%50,7) radyofrekans ablasyon, 34'üne (%45,3) transarteriyel kemoembolizasyon ve 3 (%4) hastaya da alkol enjeksiyonu yapılmıştır.

İşlem yapılan bir hastaya en az 1 kez en fazla 6 kez ablatif işlem yapılmıştır; işlem yapılan her hastanın ortalama değeri 1 saptanmıştır.

Ablatif tedavi yapılanlarda ortalama tahmini sağkalım 1014 ± 225 gün olarak saptanırken kontrol grubunda 939 ± 143 gün olarak saptanmıştır. Ablasyon tedavilerinin sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır ($p=0,395$).

Yapılan işleme göre radyofrekans ablasyonda ortalama tahmini sağkalım 996 ± 187 gün, transarteriyel kemoembolizasyonda 838 ± 276 gün ve etanol enjeksiyonunda 520 ± 177 gün saptanmıştır. ($p=0,203$)

Ablatif tedavi yapılan 75 hastanın 6. aydaki görüntülemelerine göre tümör boyutundaki azalma kriter alınarak tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. İşlem yapılan 6 (%8) hastada WHO/RECIST kriterlerine göre tam yanıt elde edilirken 26 (%34,7) hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir; 43 hastada (%57,3) hiçbir yanıt elde edilememiştir. Hasta takiplerine göre tekrarlayan ablatif tedaviler yapılmıştır.

Sonuç: Ablatif tedavinin [ablatif tedavi grubunun heterojen olmasına rağmen (alkol enjeksiyon yapılan grup oldukça az)] sağkalıma katkısının olmadığını gördük. Kontrol grubuna göre çalışma grubunun az olması ve heterojen olması nedeniyle sağkalım açısından daha fazla sayıda hastayla tedavi grubu hastasıyla ileri analiz yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler kanser, ablatif tedaviler, radyofrekans ablasyon, Transarteriyel Kemoembolizasyon, sağkalım, prognoz

ABSTRACT

Assessment of percutaneous and transarterial interventional treatments in patients with hepatocellular cancer

Dr. Ömer Mücahit KEMERCI, Specialty Thesis, Konya, 2020

Introduction and Aim: Hepatocellular cancer (HCC) is the 5th most diagnosed cancer in men and 9th in women worldwide [1, 2]. HCC is observed more frequently in men than women [3]. The prevalence increases with age, peaking in the 7th decade [4]. HCC is the fourth leading cause of cancer-related deaths in the world. HCC causes approximately 800,000 deaths per year [5].

The aim of our study is to retrospectively evaluate the effect of percutaneous and transarterial interventions performed on patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Department of Internal Medicine and who received the diagnosis of hepatocellular cancer histopathologically or clinically / radiologically.

Material and Method: 177 patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Gastroenterology and Oncology Department between the dates November 2005-November 2018 and who were diagnosed HCC histopathologically or clinically / radiologically, were included in the field. All data in hospital automation system of the patients were reviewed retrospectively.

Patients' age (year), gender, presence of cirrhosis, if the patient has cirrhosis its etiology, the duration of cirrhosis (month), MELD score, Child-Pugh score, HCC presence, how HCC was diagnosed (radiological / pathological or both), HCC bulk number, the size of the largest bulk (mm), vascular invasion status, extrahepatic spread status, TNM stage, Okuda staging, CLIP score, ablation cases, ablation type (RFA, TACE, alcohol injection), ablation number, ablation response, whether the complications were seen or not, the status of constitutional symptoms after ablation, whether the patient received Sorafenib treatment, whether there was portal vein thrombosis, splenomegaly, acid, varicose veins, whether the patient had hepatorenal syndrome, if the patient has hepatorenal syndrome types of it, and whether the patient has encephalopathy were noted.

The total follow-up time of the patient was noted. The total follow-up period was accepted as the time (days) between the first diagnosis date and the last application date or date of death. Whether the patient was alive or not was recorded.

Statistical analyzes were done using SPSS 23.0. $P < 0.05$ was considered statistically significant. The contribution of ablative treatments to survival was evaluated by Cox regression analysis.

Approval was obtained from Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Ethics Committee for the study with the decision numbered 2020/2318 on 21.02.2020.

Results: The patient's death and deadline for hospital admission were accepted as the ending point in the study. At the end of the study, it was examined whether the patients were alive from the file records, the hospital computer system and the central population management system. In our study, overall survival was defined as the day from the first diagnosis to death. The average overall survival time was determined as 744 ± 79 (2-8395) days. In our study, a statistically significant relationship was found between overall survival and ALP ($p = 0.027$), GGT ($p = 0.012$) levels and INR ($p = 0.049$).

The patients who were treated were classified according to radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization and ethanol injection processes. Of the 75 patients who had ablative treatment, 38 (50.7%) had radiofrequency ablation, 34 (45.3%) had transarterial chemoembolization, and 3 (4%) patients received alcohol injection.

A patient who underwent procedure had ablative procedure at least 1 time and 6 times at most. The median value of each patient treated was 1.

The average estimated survival in ablative treatment was 1014 ± 225 days, while it was 939 ± 143 days in the control group. The effects of ablation treatments on survival were not detected ($p = 0.395$).

According to the procedure performed, the mean estimated survival in radiofrequency ablation was 996 ± 187 days, 838 ± 276 days in transarterial chemoembolization and 520 ± 177 days in ethanol injection. ($p=0,203$)

Treatment responses were evaluated by taking the criterion of size reduction according to the imaging at the 6th month of 75 patients who underwent ablative therapy. In 6 (8%) patients who were applied the procedures, complete response was obtained according to WHO / RECIST criteria, while in 26 (34.7%) patients, partial response was obtained. No response was obtained in 43 patients (57.3%). According to the patient follow-up, recurrent ablative treatments were performed.

Conclusion: We observed that although the ablative treatment group was heterogeneous (alcohol injection group was very low), it did not contribute to survival. Since the study group is less and heterogeneous compared to the control group, it would be appropriate to perform further analysis with a larger number of patients in terms of survival.

Key words: Hepatocellular carcinoma, ablative treatments, radiofrequency ablation, Transarterial Chemoembolization, survival, prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLolar.....	XI
ŞEKİLLER.....	XII
KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.1. Coğrafi Dağılım	2
2.1.2. Cinsiyet ve Yaş Dağılımı	3
2.1.3. Irk ve Etnik Çeşitlilik.....	3
2.2. Risk Faktörleri.....	4
2.2.1 Hepatit B.....	4
2.2.1.1. Viral Yük	4
2.2.1.2. Aktif Viral Replikasyon	5
2.2.1.3. İnaktif Taşıyıcılar ve Geçirilmiş Enfeksiyon	5
2.2.1.4. Hepatit B Tedavisinin Etkisi.....	6
2.2.2. Hepatit C.....	8
2.2.2.1. HCV Tedavisinin Etkisi.....	10
2.2.3. Siroz	11
2.2.4. Çevresel Toksinler.....	11
2.2.4.1. Aflatoksin	12
2.2.4.2. Kontamine Su İçimi	12

2.2.4.3. Betel Cevizi Çiğneme	12
2.2.5. Aşırı Alkol ve Tütün Kullanımı	13
2.2.6. Diabetes Mellitus	13
2.2.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	14
2.2.8. Obezite	14
2.2.9. Aşırı Demir Yüğü	15
2.2.10. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	15
2.2.11. Akut Aralıklı (İntermittan) Porfiri	15
2.2.12. Safra Kesesi Taşları ve Kolesistektomi	15
2.2.13. Epidermal Büyüme Faktörü Polimorfizmleri ve Reseptör Ekspresyonu	16
2.2.14. Diyet Faktörleri	16
2.3. Koruyucu Faktörler	16
2.3.1. Viral Hepatiti Önlemek İçin Aşılama	16
2.3.2. Viral Hepatit Tedavisi.....	16
2.3.3. Statinler	17
2.3.4. Aspirin Kullanımı.....	17
2.3.5. Diyet Faktörleri	18
2.4. HSK Klinik Özellikleri.....	19
2.4.1. Semptomatik Hastalar	19
2.4.1.1. Paraneoplastik Sendromlar	19
2.4.1.1.1. Hipoglisemi	19
2.4.1.1.2. Eritrositoz	19
2.4.1.1.3. Hiperkalsemi	20
2.4.1.1.4. Diyare	20
2.4.1.2. Cilt Bulguları.....	20
2.4.1.3. Diğer Klinik Sunumlar	21
2.4.1.4. Ekstrahepatik Metastazlar	21

2.5. Serum Belirteçleri	22
2.5.1. Alfa-fetoprotein	22
2.5.2. Mikro-RNA 'lar	23
2.5.3. Diğer Serum Belirteçleri	23
2.6. HSK Tanısı Koyma	23
2.6.1. Görüntüleme Yöntemleri	24
2.6.2. Tanıda Biyopsinin Rolü	26
2.6.2.1. HSK' da Tümör Differansiyasyonu	26
2.7. Evreleme ve Prognoz	26
2.8. Tedavi.....	31
2.8.1. HSK için Tedavi Algoritmaları.....	31
2.8.1.1. Tedavi Seçenekleri	34
2.8.1.1.1. Küratif Tedaviler.....	34
2.8.1.1.1.1. Rezeksiyon	34
2.8.1.1.1.2. Rezeke Edilemeyen Hastalık.....	35
2.8.1.1.1.2.1. Karaciğer Nakli	35
2.8.1.1.1.2.2. Perkütan Ablasyon Tedavileri	37
2.8.1.1.1.2.2.1. Radyofrekans Ablasyon.....	37
2.8.1.1.2. Nonküratif Tedaviler	38
2.8.1.1.2.1. Trans-arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon (TAE-TAKE)	38
2.8.1.1.2.2. Sistemik Tedaviler	40
3.MATERYAL VE METOD.....	42
4.BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	65
7. KAYNAKÇA.....	66

TABLÖLAR

Tablo 1. TNM Evrelemesi	27
Tablo 2. Okuda Evrelemesi.....	28
Tablo 3. CLIP skörlama sistemi.....	28
Tablo 4. Doğü Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skalası	29
Tablo 5. BCLC (Barcelona Kliniğı Karaciğer Klasifikasyonu).....	30
Tablo 6. Altta Yatan Sirozu olan HSK 'lı Hastalarda Kadavradan Karaciğer Nakli için Ulusal Organ Paylaşım Ağı Kriterleri (UNOS)	36
Tablo 7. Cinsiyetlere göre istatize edilmiş ablasyon yapıp yapılmamasına göre yaşam süreleri.....	45
Tablo 8. Siroz+ HSK etyolojisinde rol alan faktörler	48
Tablo 9. Child-Turcotte-Pugh sınıflamasına göre tahmini sağkalım	49
Tablo 10. İşlem yapılan 75 hastanın TNM evrelemeleri.....	54
Tablo 11. Kontrol grubunun TNM evrelemeleri.....	55
Tablo 12. Laboratuvar Parametreleri	56
Tablo 13. Ablatif tedavilerin sağkalıma farklı modellerde bağımsız prediktif katkısının “Çok Değışkenli Cox Regresyon Analizi” ile değıerlendirilmesi (backward stepwise yöntemi).....	58

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kümülatif Sağkalım Ablasyon Yapılan ve Yapılmayanlarda.....	46
Şekil 2. Kadınlarda Kümülatif Genel Sağkalım Ablatif İşlem Yapılanlarda ve Yapılmayanlarda	46
Şekil 3. Erkeklerde Kümülatif Genel Sağkalım Ablatif İşlem Yapılanlarda Yapılmayanlarda	47
Şekil 4. Çalışmamızda karaciğer sirozu ve HSK etiyoloji ilişkisi yüzdeleri	48
Şekil 5. Kontrol Grubunda Ensefalopati Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi.....	52
Şekil 6. Yapılan İşleme Göre Sağkalım Oranları.....	58
Şekil 7. Kontrol Grubunda Sorafenib in Sağkalım Üzerine Etkisi	59



KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa Fetoprotein
AHPBA	: Amerikan Hepato-Pankreato-Biliyer Derneği
AIP	: Akut İntermittan Porfiri
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
ALBI	: Albumin Bilirubin Skoru
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti-HCV	: Hepatit C Virüsü Antikoru
Anti-HDV	: Hepatit D Virüsü Antikoru
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BCLC	: Barcelona Kliniği Karaciğer Kanseri Klasifikasyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CLIP	: Karaciğer Kanseri İtalyan Programı
CRP	: C-Reaktif Protein
CTP	: Child-Turcotte-Pugh Skoru
CUPI	: Çin Üniversitesi Prognostik İndeksi
DAA	: Direkt Etkili Antiviral Ajan
DM	: Diabetes Mellitus
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
ECOG-PS	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Skoru
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EPO	: Eritropoetin
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
GS	: Genel Sağkalım
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HBV DNA	: Hepatit B Virüsü Deoksiribonükleik Asit
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HH	: Herediter Hemokromatozis

HSK	: Hepatoselüler Kanser
INR	: Uluslararası Normalize Edilmiş Oran
JIS	: Japon Entegre Evreleme Sistemi
MELD	: Son Dönem Karaciğer Hastalığı Model Skoru
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAYKH-NAFLD	: NonAlkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NSAİİ	: NonSteroid Antiİnflamatuvar İlaç
OPTN	: Organ Tedarik ve Transplantasyon Ağı
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PVE	: Portal Ven Embolizasyonu
RECIST	: Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
RT	: Radyasyon Terapisi
SHARP	: Sorafenib HSK Değerlendirme Randomize Protokolü
SVY	: Kalıcı Virolojik Yanıt
TAE	: Transarteriyel Embolizasyon
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TNM	: Tümör Boyutu Lenf Nodu Tutulumu Metastaz Evrelemesi
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
UNOS	: Organ Paylaşımı İçin Birleşik Ağ
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler kanser (HSK) dünyada, erkeklerde en sık 5. sırada, kadınlarda en sık 9. sırada tanı konulan kanserdir [1, 2]. Erkeklerde HSK, kadınlara oranla daha sık görülmektedir [3]. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve 7. dekatlarda pik yapar [4]. HSK, dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. HSK yılda yaklaşık 800.000 ölüme neden olur [5].

HSK gelişimi için en önemli risk faktörler, Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV), siroz, çevresel toksinler ve diyet, tütün/alkol kullanımı, diabetes mellitus (DM), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve alfa 1 antitripsin eksikliğidir [6]; ancak HSK risk faktörü olmadan da ortaya çıkabilir [7].

Tarama için tercih edilen test yöntemi ultrasonografidir (USG); duyarlılığı %63, özgüllüğü %94 seviyelerindedir [8]. HSK erken tanısında en sık kullanılan serolojik test alfa fetoproteindir (AFP); duyarlılık %61, özgüllük %81 civarındadır [9]. AFP ve USG 'nin beraber kullanımı erken tanı oranlarını artırmaktadır. Tanı non invaziv yöntemlere ya da patolojiye dayalıdır. Non invaziv yöntemler 4 fazlı multi dedektör bilgisayarlı tomografi (BT) veya kontrastlı manyetik rezonans görüntülemelerden (MR) elde edilmiş dinamik görüntüleme yöntemlerine dayanır. HSK'nın klasik görüntü bulguları hepatik arteriyel fazda hipervaskülerite ve geç fazda erken kaybolmadır (Washout).

Çalışmamızın amacı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve hepatoselüler kanser tanısını histopatolojik ya da klinik/radyolojik olarak alan hastalara yapılan perkütan ve transarteriyel girişimlerin prognoza etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Karaciğer kanseri, 2015 yılında akciğer, kolorektal ve mide kanserinden sonra dördüncü önde gelen kanser ölüm nedeni idi [10]. HSK dünya genelinde erkeklerde 5. sırada, kadınlarda 9. sırada en sık teşhis edilen kanserdir [1]. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. HSK 'ya bağlı yıllık ölüm sayısı, bu agresif hastalığın yüksek mortalitesi nedeniyle, dünya genelinde görülme sıklığına yakındır [3].

Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Orta Avrupa dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde HSK insidans oranları ve ölüm oranları artmaktadır [5]. ABD’de Ulusal Kanser Enstitüsü veritabanında rapor edilen verilerin analizinde, HSK insidans oranları 2008'den 2012'ye kadar yıllık yüzde 3,1 oranında artmıştır [11].

2.1.1. Coğrafi Dağılım

HSK insidansı coğrafi bölgelere göre büyük ölçüde değişiklikler gösterir [3]. HSK'nın dağılımı aynı ülkedeki ırksal ve etnik gruplar arasında ve aynı ülkedeki bölgeler arasında farklılık gösterir [2]. HSK'nın dağılımındaki bu aşırı farklılıklar muhtemelen hepatit virüslerine ve çevresel patojenlere maruz kalmadaki bölgesel farklılıklar nedeniyledir. Örnek olarak, hepatit B virüs (HBV) taşıyıcılarının sıklığı, yüksek insidans bölgelerinde nispeten yüksektir ve düşük insidans bölgelerinde düşüktür.

Yüksek oranlı bölgeler (yılda 100.000 kişi başına 15'ten fazla vaka), Sahra altı Afrika, Çin Halk Cumhuriyeti, Hong Kong ve Tayvan'dır [12]. İnsidansı, Afrika'nın bazı bölgelerinde 100.000'de 24,2, Doğu Asya'da ise 100.000'de 35,5'dir [13]. Tüm HSK vakalarının yüzde 40'ından fazlası, yıllık 137.000 vaka insidansı olan Çin Halk Cumhuriyeti'nden bildirilmektedir [14]. Japonya, kronik HCV enfeksiyonu ile ilişkili en yüksek HSK insidanslarından birine sahiptir; ancak, insidansın azalmaya başladığı görülmektedir [15].

Orta insidans alanları, Doğu ve Batı Avrupa, Tayland, Endonezya, Jamaika, Haiti, Yeni Zelanda ve Alaska'daki bazı ülkeleri içerir [12]. Kuzey ve Güney

Amerika, Avrupa, Avustralya ve Orta Doğu bölgelerinin çoğu, yılda 100.000'de 3 vakadan daha az vaka bildirilen düşük insidans alanlarıdır. Bununla birlikte, ABD'de görülme sıklığı, son 20 yılda, muhtemelen uzun süredir devam eden kronik hepatit C hastalarının bulunduğu büyük bir havuz nedeniyle, artmıştır [6, 16]. Bu oran, 1980'lerin ortalarında, büyük olasılıkla, Doğu Asya'dan ve HBV enfeksiyonu yüksek endemik oranların olduğu diğer coğrafi bölgelerden gelen büyük bir göçmen akışı ile birlikte, kronik HCV enfeksiyonu ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) bağlı siroz insidansının artması nedeniyle sık görülmeye başlandı [17].

2.1.2. Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Dünyanın her yerinde, erkeklerde HSK görülme oranları kadınlardan daha yüksektir [3, 5]. Tam olarak anlaşılmamasına rağmen, cinsiyet dağılımındaki farklılıkların hepatit taşıyıcı bireylerdeki değişiklikler, çevresel toksinlere maruz kalma, androjenlerin trofik etkisi [18] ve/veya interlökin 6'nın inhibe edilmesine aracılık eden östrojenin potansiyel olarak koruyucu etkileri nedeniyle olduğu düşünülmektedir [19].

HSK'ların çoğu kronik karaciğer hastalığı veya sirozu bulunan hastalarda ortaya çıkar. Bu nedenle, uzun süredir karaciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda HSK gelişmesi daha olasıdır. Asya ve Batı Avrupa'da yapılan birkaç prospektif çalışma, 50-60 yaş arası görülme sıklığının arttığını göstermiştir [20, 21]. Bununla birlikte, Sahra altı Afrika'da, HSK'nın ortalama görülme yaşı 33 saptanmıştır [22].

2.1.3. Irk ve Etnik Çeşitlilik

ABD'deki sahra çalışmaları, HSK'nın görülme sıklığındaki ırksal ve etnik farklılıkları belirlemiştir ve Asyalılar/Pasifik Adalılarının diğer gruplara kıyasla HSK oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [23, 24].

2.2. Risk Faktörleri

Hepatosellüler kanser (HSK) gelişimi için çeşitli önemli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, hereditör hemokromatozis, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve herhangi bir nedenle meydana gelen karaciğer sirozu bulunur [6]. 2012 yılında dünyada taranan 770.000 HSK hastasının analizinde, vakaların yüzde 50'sinden fazlası kronik HBV ve vakaların yüzde 20'si HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [25].

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir büyük referans merkezinde, HSK için en sık görülen risk faktörleri HCV enfeksiyonu, alkol kullanımı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır [26]. Bu hastalıkların HSK surveyansındaki rolü ayrı ayrı tartışılmıştır.

2.2.1 Hepatit B

Kronik HBV enfeksiyonu ve HSK arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir [20, 27-29]. Kronik Hepatit B tanılı hastalarda siroz olmadan da HSK gelişebilir. Bununla birlikte HSK gelişen Kronik Hepatit B'li hastaların %70 ile %90 'nında siroz gelişecektir [30]. Hepatit B'nin HSK ile ilişkisi nedeniyle Kronik Hepatit B'li hastalarda HSK taraması önerilmektedir.

Sirozun yanı sıra, viral yük, hepatit B e antijeninin (HBeAg) varlığı ve hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) varlığı kronik HBV'li hastalarda HSK gelişme riski ile ilişkili başka faktörler de ilişkilendirilmiştir.

2.2.1.1. Viral Yük

Serum HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda HSK riski, düşük olanlara (<10.000 kopya/ml) göre daha yüksektir [31-33]. Bu ilişkiyi göstermek için yapılan en büyük çalışmalardan biri, Tayvan'da 1991-1992 yılları arasında HBsAg pozitif ve anti-HCV negatif 3653 hasta grubunu içeren bir çalışmadır [31]. Ortalama 11 yıllık takipte 164 (%4,5) hastada HSK gelişmiştir. Çalışma grubunda, HBsAg taşıyıcılarının ortanca yaşı 45 dir; %85'i HBeAg negatif, %94'ü normal alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerine sahip ve %2'si sirozludur. Çalışma başlangıcında HSK, yüksek HBV

DNA düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. HBV DNA düzeyi, <300 kopya/ml hastalar için, yılda 100.000 kişide 108 vaka, HBV DNA düzeyi >1 milyon kopya/ml olanlarda, yılda 100.000 kişi başına 1152 vaka saptanmıştır. HBV DNA seviyesi; cinsiyet, yaş, sigara içimi, alkol tüketimi, HBeAg durumu, serum ALT düzeyi ve başlangıçtaki siroz varlığı gibi HSK ile ilişkili olduğu bilinen değişkenler için modifikasyon yapıldıktan sonra bile HSK'nın bağımsız bir belirleyicisi olarak kalmıştır.

Bu çalışmadaki olguların çoğu muhtemelen perinatal HBV enfeksiyonu geçirmiştir ve çalışma sırasında ortanca yaş 45 dir; bu da yüksek HBV replikasyon seviyelerinin artmış HSK riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kronik HBV enfeksiyonunun dinamik seyri nedeniyle, tek bir yüksek HBV DNA seviyesinin prognostik değeri sınırlı kalmaktadır. Örneğin, 1 milyon kopya/ml tek serum HBV DNA ölçümü olan 20 yaşındaki bir kadında HSK riski, 30 yıl süresince devam eden 1 milyon kopya/ml HBV DNA düzeyine sahip 50 yaşındaki bir erkeğe göre çok farklıdır. Takipte yüksek HBV DNA seviyelerine ve aktif inflamasyon bulgularına (yüksek ALT) sahip hastaların birkaç yıl boyunca HSK için gözetim altında tutulması önerilmektedir.

2.2.1.2. Aktif Viral Replikasyon

Aktif viral replikasyona işaret eden HBeAg pozitifliği de HSK gelişimi ile ilişkilidir [34]. Bu konuyu ele alan en büyük çalışmalardan biri HBsAg ve HBeAg bakılan ve 10 yıl boyunca takip edilen 11.893 Tayvan'lı erkek olguda yapılmış bir çalışmadır. Takip sırasında 111 hastada HSK gelişmiştir. HBsAg ve HBeAg pozitif olan hastalarda HSK insidansı, sadece HBsAg pozitif olanlara göre ve HBeAg ve HBsAg negatif olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. HBeAg etkisi; HCV durumu, alkol alımı ve sigarayı içeren önemli değişkenler için düzenlemeler yapıldıktan sonra bağımsız bir belirleyici olarak kalmıştır.

2.2.1.3. İnaktif Taşıyıcılar ve Geçirilmiş Enfeksiyon

HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif olan inaktif taşıyıcılarda genel popülasyona kıyasla HSK riski artmaktadır [29, 34]. Ayrıca serolojik olarak geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların da HSK için yüksek risk taşıdıklarına dair kanıtlar vardır.

İnaktif taşıyıcılardaki risk Tayvan'dan yayınlanan bir çalışma ile bildirilmiştir [29]. Çalışmaya 20.069 HBV'li olgu dahil edilmiştir. Bunların 1932'si HBV DNA <10.000 kopya/ml'nin altında, HBsAg pozitif HBeAg negatif HCV negatif ve normal ALT seviyelerine sahiptir. Bu hastalar daha sonra benzer özelliklere sahip, ancak HBsAg negatif olan hastalarla karşılaştırılmıştır. 13 yıllık takip sonunda HBsAg pozitif olan hastalarda kontrollere göre HSK görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır (%0.06 ya karşılık %0.02).

Genel olarak olumlu bir prognoza rağmen HBsAg'nin klirensi siroz veya HSK gelişimini engellemez [29]. Serolojik olarak geçirilmiş enfeksiyonu olan hastalarda, HSK riskinin artışı ortalama 20 yıl boyunca 1271 Kronik HBV'li Alaska yerlisinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. HBsAg negatif olan hastalarda HSK insidansı HBsAg pozitif olan hastalara göre daha düşüktür (100.000 kişi başına 37 ye 100.000 kişi başına 196). Ancak yine de genel popülasyona göre oran daha yüksektir [35]. Bir başka çalışmada, HBsAg serokonversiyonu (negatifleşmesi ve Anti-HBs pozitifliğinin gelişmesi), 50 yaşından sonra olduysa HSK'nın gelişme riskinin de yüksek olduğu belirtilmiştir [36].

2.2.1.4. Hepatit B Tedavisinin Etkisi

Bazı çalışmalar HBV tedavisinin HSK gelişmesi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Mevcut verilerin sistematik olarak gözden geçirilmesi, interferon veya nükleoz(t)id deriveleri ile tedaviden sonra rölatif riskin yaklaşık yüzde 50 ila 60 oranında azaldığını göstermektedir [37-39]. Bununla beraber tedavi, HSK gelişme riskini tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

2.2.1.5. Cinsiyet

HBsAg pozitif erkek hastalarda, HSK gelişme riskinin kadınlara göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [40]. 30-65 yaş arası 23.820 Tayvan'lı hastada yapılan prospektif çalışmada, HBsAg pozitif hastalarda HSK'nın yaşam boyu kümülatif insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksek saptanmıştır (%27'ye %8) [40]. HBV ve HCV hastalarında risk daha yüksektir, ancak hastanın cinsiyetine bağlı olarak HSK riskinde ek fark yoktur. (Kümülatif insidans erkeklerde %38 kadınlarda %27). Diğer birçok çalışmada, artmış viral yük artmış HSK riski ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.1.6. HBV Genotip

Spesifik genotiplerin prevalansı coğrafik olarak değişiklik gösterir ve HBV genotipi HSK için risk değerlendirilmesinde önemlidir. Genotip A, çoğunlukla Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan ve Afrika'da bulunurken, genotipler B ve C, Asya'da yaygındır ve genotip D, Güney Avrupa, Orta Doğu ve Hindistan'da daha yaygındır. Genotip C'li hastalar HSK için genotip B'li hastalardan daha yüksek risk altındadır ve genotip D'li hastalar genotip A olan hastalardan daha yüksek risk altındadır [41, 42].

2.2.1.7. HCV veya HDV ile Koenfeksiyon

HCV ile koenfeksiyon, artmış HSK riski ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar HBV ve HCV koenfekte olmuş kişilerde tek başına HBV veya HCV enfekte olan özellikle anti-HCV ve HBeAg pozitif olan kişilere kıyasla daha fazla HSK gelişme riski olduğunu göstermiştir [43, 44].

HBV'li hastalarda Hepatit D virüsü (HDV) ile koenfeksiyonun HSK riskini artırdığı görülmektedir. Kompanse sirozlu 200 hastayı içeren, %20'si anti-HDV pozitif olan HBV ilişkili retrospektif bir çalışmada, HDV enfeksiyonunun HSK riskini 3 kat ve mortalite riskini 2 kat artırdığı bulunmuştur [45]. İsveç'te yapılan bir çalışmada, HBV ve HDV ile koenfekte hastalarda, sadece HBV'ye kıyasla HSK riski daha yüksektir [46].

2.2.1.8. HBV 'li Hastalarda HSK ile İlişkili Diğer Faktörler

HSK ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, alkol tüketimi, sigara içme, yüksek serum ALT düzeyleri, HBV core ve precore mutasyonların varlığı, HCV ile koenfeksiyon ve muhtemelen aile öyküsü bulunur [47-50]. Ayrıca, Çin'de yapılan bir çalışmada, kan grubu O ile karşılaştırıldığında, kan grubu A veya B olan erkek hastaların HSK için yüksek risk altında olabileceği, oysaki AB veya B kan grubu olan kadınların düşük risk altında olabileceği öne sürülmüştür [51].

Bazı popülasyonlarda kronik HBV enfeksiyonu daha iyi bir seyir izleyebilir. Örnek olarak kronik HBV enfekte kişilerde, HBV negatif kişilere kıyasla HSK riskinde dokuz kat artış olmasına rağmen Grönland'da kronik HBV enfekte kişilerde diğer bölgelere nispeten daha düşük HSK insidansı ortaya konmuştur [52]. Bu kohort çalışmasında kronik HBV enfekte kişilerde, düşük HSK riskini açıklamak için önerilen sebepler arasında genotipik dağılım, ergenlik döneminde ve yetişkinlik döneminde enfeksiyon (perinatal enfeksiyonlar karşılaştırıldığında), genç yaş ve HBV enfeksiyonuna karşı immünolojik yanıt üzerinde durulmaktadır.

2.2.2. Hepatit C

Kronik HCV enfeksiyonu ile HSK arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir, ancak karsinogenezde rol oynayan mekanizmalar hala net değildir [53, 54]. Hepatit C, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki HSK vakalarının en az üçte birini oluşturmaktadır [6]. Önemli bir klinik gözlemde HCV'li hastalarda HSK ileri evre hepatik fibrozlu veya sirozlu hastalarda görülür [55]. Bununla beraber HCV enfeksiyonu olup HSK için rezeksiyon olan hastaların sadece %10'unda hafif derecede fibrozis saptanmıştır [56].

30-65 yaş arası 23.820 Tayvan'lı olguyu içeren prospektif bir çalışmada sadece HCV'si olan hastalarda yaşam boyu kümülatif HSK insidansı erkeklerde %24, kadınlarda %17 saptanmıştır [40]. HBsAg pozitif olan hastalarda da bu oran erkekler için %38 ve kadınlar için %27'dir. HCV'li hastalar arasında erkekler ve kadınlar arasındaki HSK oranlarındaki bu farklılıklar anlamlı değildir. Ek olarak daha yüksek viral yük artmış HSK riski ile ilişkilendirilmiştir. Gen ekspresyon profili analizinde 186 genlik bir analizde, HCV ve Child-Pugh sınıf A sirozu olan hastalarda HSK riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir [57].

Genel olarak HSK'nın hızlı hücresel turn-over ve HCV tarafından indüklenen kronik inflamatuvar durum zemininde çıktığına inanılmaktadır. Bir başka teoride de HCV enfekte olan karaciğerlerin mikro ortamlarında ve sitokinlerinde bir dengesizlik olduğudur; bu, nihayetinde siroza neden olan iltihaplanma ve hücre dönüşümünün artmasına neden olur. Kötü differansiye hepatositler çoğalırlar ve displastik nodüller ve HSK'ya dönüşürler [58]. Bu hipotezi destekleyen HCV'nin neden olduğu HSK'nın inflamasyon ve nekroz derecesi ile korele olduğu ve spesifik

onkojen aktivasyonundan ziyade inflamasyondan kaynaklandığı görülmektedir [59, 60]. Buna karşılık, HBV'nin indüklediği HSK, inflamasyonla ilgili değil tam aksine spesifik onkogenlerle ilişkilidir.

HCV'li hastaların karaciğerlerindeki inflamasyonun derecesi, HSK tanısı konduktan sonra prognozla da ilişkilidir. CD68 + hücreler, 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) DNA eklentileri ve 4-hidroksinonenal (HNE) protein eklentileri dahil olmak üzere birçok oksidatif stres ve enflamasyon markeri, HCV ve HSK beraber olan hastalarda kanserli olmayan karaciğer dokusunda incelenmiştir [61]. Bu markerları yüksek olan hastalarda HSK prognozu kötü bulunmuştur. Konakçı immün yanıtı, siroz ve kansere ilerleme riski ile ilişkili önemli bir faktör olarak görülmektedir [62].

Diğer bazı faktörler:

- Bir meta-analiz HCV genotip 1b ile ilişki bulmuştur fakat bu bireysel çalışmalardan elde edilen veriler halen karmaşık ve bu ilişki onaylanmamıştır [63, 64].
- Eşlik eden alkol kullanımının, diabetes mellitus ve obezitenin HSK riskini artırdığı çeşitli raporlarda sunulmuştur.
- HSK; ileri yaş, siyah ırk, düşük trombosit sayısı, yüksek alkalin fosfataz seviyeleri, özofagus varislerinin varlığı ve sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. İleri derecede fibrozlu hastalarda uzun dönem düşük doz pegile-interferonun etkisini değerlendirmek için tasarlanmış prospektif bir çalışma olan HALT-C çalışmasında ortaya konmuştur [55].
- Latent HBV enfeksiyonu veya HBV'ye maruz kalma, bazı bölgelerde HCV ve sirozlu hastalarda HSK riskini arttırıyor gibi görünmektedir [65] ancak bu gibi riskler ABD'de HCV enfekte kişiler arasında HSK için önemli bir risk faktörü olarak görünmemektedir [66].

2.2.2.1. HCV Tedavisinin Etkisi

Kronik hepatit C hastalarında başarılı tedavinin HSK riskini azalttığına, ancak ortadan kaldırmadığına dair güçlü yayınlar vardır [67-72]. İnterferon bazlı tedavi edilen hastaların uzun süreli takip çalışmaları, kalıcı virolojik yanıt (SVY) elde edilmiş hastalarda, tedavisi başarısız olanlara kıyasla daha düşük HSK riski olduğunu göstermiştir [69, 73, 74]. Bununla birlikte, interferon bazlı tedavi ile SVY yapılan 1000 hastanın bulunduğu bir çalışmada, yıllık HSK riski yaklaşık %1'dir [67].

Mevcut veriler, SVY ile sonuçlanan doğrudan etkili antiviral ajanlarla (DAA) yapılan tedavinin HSK riskini de azalttığını göstermektedir [72, 75].

- Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi edilen HCV'li 22000'den fazla hastanın çalışmasında, kalıcı virolojik yanıt (SVY) alan hastaların yanıtız hastalara kıyasla HSK geliştirme olasılığı daha düşüktür. Yanıtız olan hastalarda riskin çoğunun altta yatan sirozu olduğu anlaşılmaktadır [72, 76].
- HCV tedavisi alan 13000'den fazla hastayı içeren 41 çalışmanın meta-analizinde, SVY'yi izleyen HSK insidansı interferon ve DAA çalışmalarında sırasıyla 100 kişi başına 1.14 ve 2.96'dır [71]. İnterferon ve DAA çalışmalarında SVY sonrası HSK rekürrens insidansı, yılda her 100 kişi başına 9.21 ve 12.16'dır. Her ne kadar bu farklılıklar anlamlı olmasa da diğer analizler DAA'larla tedavi edilen hastaların daha yaşlı olduğunu ve interferon ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha ileri sirozlu (başlangıçta daha yüksek risk ile ilişkili faktörler) olduğunu bulmuştur. Buna benzer bir meta-regresyon çalışması da DAA tedavisinin, interferon terapisine kıyasla daha yüksek HSK oluşumu veya nüks oranları ile ilişkisiz olduğunu doğrulamıştır.
- HSK için küratif tedavi uygulanan 660 kronik HCV hastasının kombine bir kohort çalışmasında, DAA ajanları almayan hastalara kıyasla, DAA ajanları ile tedavi edilen hastalarda HSK tekrarı oranı benzerdir.

HCV enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda HSK gelişme riskinden dolayı antiviral tedaviye başlamadan önce köprüleşme fibrozu (F3 fibrozu) veya sirozu olan hastalar için sürveyans önerilir. Her bir hastanın takip planını belirlemek ve HSK riskini öngörmek için modeller kullanılabilir. HCV ile ilişkili sirozlu hastalarda 1-3 ve 5 yılda bir HSK oluşumunu öngören nomogram, aşağıdaki faktörlere dayanmaktadır:

- 1-Yaş,
- 2-Geçmişte alkol alımı,
- 3-Trombosit sayısı,
- 4-GGT düzeyi,
- 5-SVY durumu [77].

2.2.3. Siroz

Herhangi bir nedenle kronik karaciğer hastalığı veya sirozu bulunan hastalar artmış HSK riski ile karşı karşıyadırlar. Öte yandan HSK'sı olan birçok hasta (%20-56) önceden tanı konmamış siroza sahiptir [78]. Hastanın siroz olup olmaması cerrahi rezeksiyon veya diğer tedavi seçenekleri için önemlidir.

Kompanse sirozlu hastaların, etiyolojiye bağlı olarak %1 ile %8 arasında HSK geliştirme riskleri vardır. Bu oran kronik hepatitlerde yaklaşık olarak %1 civarındadır. Kronik hepatitli ve serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri yüksek olan hastaların HSK riski AFP seviyeleri normal (<20 mcg/L) olanlara göre daha yüksektir [21, 27].

Hepatit B, Hepatit C veya Herediter Hemokromatozis (HH) olan sirozlu hastalarda HSK gelişme riski en yüksektir. Herediter Hemokromatozisli hastalar arasında, HSK sirozlu hastalarla sınırlıdır [79]. Örnek olarak bir çalışmada Herediter Hemokromatozisli 152 hasta 1 ila 229 ay boyunca takip edilmiş, sirozu olan 97 hastanın 28'inde HSK tespit edilirken; sirozu olmayan 55 hastanın hiçbirinde HSK tespit edilmemiştir [79]. Yaşı 55 üzerinde olup HBsAg pozitifliği ve aşırı alkol kullanımı bulunan hastalarda HSK riski anlamlı derecede artmıştır. Primer biliyer kolanjit hastalarında da siroz ile benzer bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

2.2.4. Çevresel Toksinler

İki çevresel toksin, aflatoksin ve kontamine su içimi HSK patogeneğine katkıda bulunabilir. Bununla beraber dünyadaki hastalık insidansına katkısı (Hepatit B enfeksiyonu gibi diğer risk faktörleriyle karşılaştırıldığında) minimumdur. Ayrıca önemli bağımsız risk faktörlerinden değildir, fakat diğer risk faktörleri bulunan bireylerde HSK gelişimine katkıda bulunabilirler.

2.2.4.1. Aflatoksin

Aflatoksin genellikle mısır, soya fasulyesi ve yer fıstığını kontamine eden bir mikotoksindir. Diyetle yüksek oranda aflatoksin alımı özellikle kronik HBV taşıyıcılarında, HSK gelişimiyle ilişkilendirilmiştir [80]. Tayvan'dan bildirilen HBV taşıyıcıları vaka kontrol çalışmasında, sirotik veya nonsirotik hastalarda HSK gelişme riski saptanamayacak düzeydeyken, aflatoksin B1-albumin bağlantısı olanlarda daha yüksek saptanmıştır [81].

Kronik olarak aflatoksine maruz kalan HSK hastalarında p53 tümör supressör geni mutasyonları gösterilmiştir [82, 83]. Benzer bulgular HBV ve aflatoksinlere maruz kalan laboratuvar hayvanlarında HSK patogenezinde gösterilmiştir [84]. Bu risk faktörlerinin potansiyel etkisi, HBsAg eksprese eden transgenik farelerde de gösterilmiştir. Bu farelerin bazıları p53 allellerinden birinin bulunmaması için yetiştirilmiş ve/veya aflatoksine maruz bırakılmıştır [85]. Toplam 13 aylık çalışmanın sonunda “high grade HSK” her üç risk faktörüne maruz kalan 7 farenin tümünde gösterilmiştir. HSK gelişen farelerin %62'sinde iki p53 alleli de vardır ve aflatoksine maruz kalmışlardır. HSK gelişen farelerin %25'inde ise bir p53 alleli vardır ve aflatoksine maruz kalmamışlardır.

2.2.4.2. Kontamine Su İçimi

Çin'de yapılan bir çalışmada, gölet suyu içenlerde kuyu suyu içenlere göre daha yüksek oranda HSK'dan ölüm oranları olduğu gösterilmiştir. (yılda 100.000 kişide 100 kişiye karşılık 20 kişiden az) [86]. Mavi-yeşil alglerin toksini *Microcystin* bu göletleri sık sık kirletir ve HSK'nın güçlü bir öncüsü olduğu söylenilir [87].

2.2.4.3. Betel Cevizi Çiğneme

Vaka kontrol çalışmaları, Asya'nın bazı bölgelerinde yaygın olan Betel cevizi çiğnemenin siroz ve HSK gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir [88, 89]. Betel cevizi çiğneme özofagus kanseri ve yassı hücreli baş ve boyun kanserleri gelişiminde de rol oynamıştır.

2.2.5. Aşırı Alkol ve Tütün Kullanımı

Sigaranın bazı çalışmalarda HSK için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [90, 91] ama bazılarında da gösterilememiştir [92, 93]. Eşik doz ve kullanım süresi belirsiz olsa da alkol alımı birçok raporda HSK ile ilişkilendirilmiştir. Etanol ile HSK arasındaki ilişki ya doğrudan etki ya da etanol ile siroz arasındaki dolaylı yoldan etkiyle açıklanabilir [27].

Eşlik eden ağır alkol kullanımı, diabetes mellitus ve obezite HSK riskini artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [94-96]. Alkole bağlı HSK riski, viral hepatit varlığında değişkenlik gösterebilir [97]. Örneğin, 464 HSK'lı hasta grubu ve 824 kontrol grubu hastası olan bir İtalyan vaka kontrol çalışmasında, günlük 60 gramın üzerinde alkol alımında HSK gelişiminde doğrusal olarak bir artış saptanmıştır. HBV veya HCV ile enfekte olan hastalarda ise bu oran iki kat daha fazla artmaktadır [97].

Aşırı alkol tüketimi, HSK'ya ek olarak diğer bazı maligniteler için belirlenmiş, potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörüdür ve ayrıca daha uzun hastane yatışlarına, uzun tedavi süreçlerine, daha yüksek sağlık maliyetlerine ve kansere bağlı ölümlere katkıda bulunarak tedaviyi ve sonuçları zorlaştırmaktadır.

2.2.6. Diabetes Mellitus

Epidemiyolojik çalışmalar diabetes mellitus ile HSK arasında olası bir bağlantı olduğunu göstermektedir [98-102]. Birden fazla sistematik derleme ve meta-analizde de ilişki olduğu saptanmıştır [103-105]. Toplam 49 vaka kontrollü çalışmayı ve kohort çalışmasını içeren sistematik bir derleme, diyet ve obezite için ayarlanmış az sayıda çalışma olmasına rağmen, riskin yaklaşık 2,2 kat arttığını öngörmüştür (risk oranı 2,2 ; %95 CI 1.7-3.0) [105]. Prospektif olarak yapılan 14 çalışmanın meta-analizi de diabet hastalarında HSK riskinin arttığını göstermektedir (rölatif risk 1.9; %95 CI 1.2-.2.3) [103]. Ek olarak bir çalışmada, metabolik sendromun varlığının (Şu üçünün varlığı ile açıklanmıştır: *1-Artmış bel çevresi/santral obezite 2-Dislipidemi 3-Hipertansiyon 4-Bozulmuş açlık glukozu*) artmış HSK riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (düzeltilmiş odds ratio 2,1) [106].

Geniş popülasyon bazlı bir kohort çalışması da sistematik derleme ve meta-analizlerin bulgularını doğrulamıştır. Çalışmaya yeni tanı konmuş diabetli 19349 hasta

ve diabet tanısı olmayan 77396 hasta dahil edilmiş [102]. HSK insidansı, diabetlilerde diabeti olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmış (10.000 kişi-yılda 21,0'a karşı 10,4). Thiazolidinedion veya metformin kullanımı diabetli hastalarda HSK riskinin azalmasıyla ilişkilidir (Düzeltilmiş HR 0,56 ve 0,49).

Diabet ve HSK arasındaki ilişkinin dikkatle yorumlanması gerekir. Birçok vakada siroz gelişiminin sonucu glukoz intoleransı olduğundan bu bağlamda diabet, HSK riskini artıran siroz için bir öncü olabilir. Ek olarak birçok diabetli hasta artmış HSK riski ile ilişkili olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) sahiptir.

Antidiabetik ilaç kullanımının HSK riskini değiştirip değiştirmediği, Tip 2 diabetes mellituslu 334307 hasta ile yapılan 10 çalışmanın meta-analizinde değerlendirilmiştir [107]. Bu meta-analizde metformin ile HSK riskinde bir azalma olduğu bulunmuştur. Thiazolidinedione kullanımı (4 çalışma) HSK ile ilişkilendirilemezken; insulin (7 çalışma) veya sülfonilüre (8 çalışma) kullanımı artmış bir HSK riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu sonuçlara dikkatle bakılmalıdır; çünkü analize dahil edilen çalışmalar arasında oldukça heterojenite bulunmaktadır. Meta-analize dahil edilen randomize çalışmaların post-hoc analizi, anti-diabetik ilaç kullanımı ile HSK arasında bir ilişki gösterememiştir.

2.2.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAYKH'nın HSK'lı hastalarda giderek artan sıklıkta altta yatan karaciğer hastalığını temsil ettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır [108-111]. Kesin patogenezi bilinmemekle birlikte, NAYKH'nın siroz yoluyla HSK'ya neden olması muhtemeldir. Ayrıca NAYKH olanlarda siroz olmadan da HSK ortaya çıkabilmektedir [108]. Başka bir çalışmada ise NAYKH'da HSK'nın obezite, diyabet, hipertansiyon ve erkek cinsiyetle ilişkili olduğu bulunmuştur [108].

2.2.8. Obezite

Fazla vücut yağını yüksek derece HSK ile ilişkilendiren çalışmalar vardır [106, 112-114]. Uluslararası Kanser Araştırmalar Ajansı tarafından yönetilen gözlemsel çalışmaların güncellenmiş bir 2016 analizi, aşırı şişman olmamanın, kanser riskini azalttığına yönelik kanıtların gücünün yeterli olduğu sonucuna varmıştır [114].

2.2.9. Aşırı Demir Yükü

Karaciğer demir depolanması için esas organdır. (Aktif eritropoezisin meydana geldiği kırmızı kemik iliğine ek olarak) ve Herediter Hemokromatozis'de demir birikimi için önemli bölgedir. Karaciğerde aşırı demir yüküne bağlı aşağıdaki komplikasyonlar ortaya çıkabilir:

- Hepatomegali
- Artan hepatik transaminazlar
- Siroza ilerleyebilen hepatik fibroz
- Hepatoselüler kanser (HSK)

2.2.10. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Alfa-1 antitripsin eksikliği (özellikle proteaz inhibitörü olan hastalarda (PI) * ZZ fenotipi), siroz olmadan ortaya çıkabilen yüksek HSK riski ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.11. Akut Aralıklı (İntermittan) Porfiri

Çalışmalar, siroz olmayanlar da dahil olmak üzere, akut aralıklı porfirili (AIP) hastalarda artmış HSK riski olabileceğini göstermektedir [115]. AIP'lı hastalarda tanı konulan HSK oranları %0,2 ile %27 arasında değişmektedir[115].

2.2.12. Safra Kesesi Taşları ve Kolesistektomi

Vaka sayısı 4 milyondan fazla 15 çalışmanın meta-analizinde HSK riski artmıştır [116]. Meta-analiz, safra taşı olan hastalarda karaciğer kanseri gelişme oranının 2,5 (%95 CI 1,7-3,8) ve kolesistektomi geçiren hastalarda 1,6 (%95 CI 1,3-2,0) saptanmıştır.

2.2.13. Epidermal Büyüme Faktörü Polimorfizmleri ve Reseptör

Ekspresyonu

Epidermal büyüme faktörü (EGF) geninin bazı polimorfizmleri, sirozlu hastalarda artmış HSK riski ile ilişkilendirilmiştir [117, 118]. Bununla birlikte EGF reseptörü hücreye HCV girişi için bir kofaktördür [119]. Karaciğerdeki epidermal büyüme faktörünün aşırı ekspresyonu, hayvan modellerinde HSK ile ilişkilendirilmiştir. HCV ile enfekte bireylerde yapılan daha önce bahsedilen HALT-C çalışmasında, cinsiyet, yaş, tütün kullanımı, alkalen fosfataz seviyesi, trombosit sayısı ve EGF polimorfizmlerinin bağımsız olarak tanımlandığı klinikopatolojik parametrelerin regresyon analizinde, HSK riskine bağımsız olarak katkısı bulunmuştur. Ayrıca, bu faktörler HCV hastalarını HSK gelişimi için düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayırmak için kullanılabilir [117]. Bu sonuçlar, yeni çalışmalarla bağımsız validasyon beklemektedir.

2.2.14. Diyet Faktörleri

Bazı çalışmalar kırmızı et ve doymuş yağ tüketiminin artmış HSK riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [120, 121]. Bununla birlikte, 1,6 milyon vakayla yapılan 17 çalışmanın meta-analizinde, kırmızı et tüketimi ile HSK riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (düşük et tüketimi olanlarda 0,86-1,42 yüksek alımı olanlarda 1,10) [122].

2.3. Koruyucu Faktörler

2.3.1. Viral Hepatiti Önlemek İçin Aşılama

Hepatit B (HBV) viral enfeksiyonuna karşı aşılama aktif enfeksiyonu önleyebilir ve HBV ile ilişkili HSK'ya karşı koruma sağlayabilir.

2.3.2. Viral Hepatit Tedavisi

Hem Hepatit B virüsü hem de hepatit C virüsü enfeksiyonu için antiviral tedavi, HSK riskini azaltır (ancak ortadan kaldırmaz).

2.3.3. Statinler

Gözlemsel çalışmalar, hidroksimetilglutaryil (HMG) CoA redüktaz inhibitörlerinin veya statinlerinin daha düşük bir HSK riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Örnek olarak, 1,6 milyon hastayla yapılan on çalışmanın meta-analizinde, statin kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında, statin alanlarda HSK gelişme riskinde yüzde 37'lik azalma olmuştur (olasılık oranı 0,63;% 95 CI 0,52 -0,76) [123]. Bu etki, HSK gelişimi için yüksek risk altında olan kronik HBV'li Doğu Asya erkeklerinde en belirgindir. Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı HSK hastalarının oranının çok daha düşük olduğu Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan yapılan çalışmalarda etki çok daha az saptanmıştır [124]. Sirozlu hastalarda, düşük kolesterol seviyeleri daha gelişmiş hastalık, trombositopeni, düşük albümin seviyeleri ve daha yüksek HSK riski ile ilişkilidir; paradoksal olarak, bu yüksek riskli hastaların statin tedavisi alma olasılığı daha düşüktür [124, 125]. Bu nedenle, statinlerin iddia edilen faydası, seçim yanlılığı ile arttırılmış olabilir (yani, HSK riski düşük olan hastaların statin tedavisi alma olasılığı daha yüksektir). Bununla birlikte, statinler sirozun ilerlemesini yavaşlatarak HSK'yı dolaylı olarak azaltabilirler [126].

Kronik viral hepatitli hastalar arasında statin tipi (yani lipofilik [Atorvastatin, Simvastatin] veya hidrofilik [Pravastatin] potansiyel koruyucu etkiyi değiştirebilir. Kronik HBV veya HCV enfeksiyonu olan, 16000'den fazla yetişkini içeren ülke çapında bir kohort çalışmasında, bir lipofilik statin kullanımı, statin kullanmamasına kıyasla 10 yıllık daha düşük kümülatif HSK riski ile ilişkili bulunmuştur (%3'e karşı %8). Aksine, hidrofilik statin alan hastalarda statin olmamasına kıyasla HSK riski anlamlı derecede düşük değildir[127].

Aksine, herhangi bir etiyolojiye bağlı sirozu olan hastaları içeren büyük bir kohort çalışmasında statin tipi ile HSK riski arasında bir ilişki bulunmamıştır [125]. Bu nedenle, statin tipinin HSK gelişimini etkileyip etkilemediği belirsizdir ve randomize çalışmalardan ek verilere ihtiyaç vardır.

2.3.4. Aspirin Kullanımı

Aspirin ve diğer non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ'lar) birçok malignite riskini azaltır; kanıt olarak kolorektal neoplazi en sağlam olanıdır. Düzenli ve uzun süreli aspirin kullanımının HSK riskini azaltma olasılığı, iki prospektif, ABD

kohortunun birleştirilmiş analizinde ele alınmıştır [128]. Toplam 26 yılı aşkın süredir takip edilen 133.371 katılımcı arasında 108 HSK vakası vardır (yani, çok düşük mutlak insidans oranı <0.001). Düzenli aspirin kullanımı (haftada ≥ 2 standart doz [325 mg] tablet), normal olmayan kullanıma kıyasla düşük HSK riski ile ilişkilendirilmiştir (düzeltilmiş hazard ratio 0,51 %95 CI 0,34-0,77). İlişki doza ve süreye bağlıdır; 5 veya daha fazla yıl boyunca 1,5 kat veya daha fazla standart doz aspirin kullanılması ile azalmış bir risk görülmüştür. Aspirin harici diğer NSAİİ kullanan hastalarda düşük HSK riski gözlemlenmemiştir.

Uzun süreli aspirin kullanımının ortalama risk altındaki ve HSK riski yüksek olan hastalar için uygun bir önleyici tedavi stratejisi olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.5. Diyet Faktörleri

Bir çalışma ve meta-analiz, beyaz et tüketiminin azalmış bir riskle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [120, 122]. Ayrıca balık, omega-3 yağ asitleri ve sebzelerin tüketimi azalmış bir risk ile ilişkilendirilmiştir [122, 129-132]. Diyetle yüksek miktarda E vitamini alımı, hem kendiliğinden bildirilen karaciğer hastalığı öyküsü hem de HSK için aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında azalmış HSK riski ile de ilişkilendirilmiştir [133].

Birçok gözlemsel çalışma, kahve tüketiminin HSK de dahil olmak üzere karaciğer kanserleri için koruyucu bir faktör olduğunu göstermiştir. Bir meta-analiz günde 2 fincan veya daha fazla kahve tüketiminin %43 karaciğer kanseri azalması ile ilişkili olduğunu tahmin etmiştir (% 95 GA 0.49-0.67) [134]. Yazarlar kahvenin büyük miktarlarda antioksidan içerdiğini ve bunun da koruyucu etki için biyolojik olasılık olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, kahve ve kafeinin daha düşük aminotransferaz seviyeleri ve düşük siroz riskiyle bağlantılı olduğunu ve potansiyel olarak biyolojik inandırıcılığa katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Benzer sonuçlara ikinci bir meta-analizde ve buna müteakip büyük bir kohort çalışmasında da ulaşılmıştır [135, 136].

2.4. HSK Klinik Özellikleri

HSK hastaları, asemptomatik durumdan varis kanaması gibi yaşamı tehdit eden mortal komplikasyona kadar geniş bir klinik spektruma sahiptirler. HSK gelişmiş, sürekli gözetim altında ve özellikle erken evrede tanı almış hastalarda tümörle ilgili hiçbir semptom yoktur.

Bazı hastalar altta yatan siroza bağlı bulgular gösterebilir. Daha önce stabil sirozlu hastalarda, HSK'nın hepatik veya portal venlere yayılmasından dolayı dekompanse bulguları (örneğin varis kanaması veya assit) gelişebilir. Diğer bilinen kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olmayan hastalarda öncelikle görüntüleme ve muhtemelen tanısını doğrulamak için biyopsi gerekebilir.

2.4.1. Semptomatik Hastalar

İlerlemiş lezyonları olan hastalar, hafif ile orta derecede üst karın ağrısı, kilo kaybı, erken doyma veya üst karın bölgesinde ele gelen bir kitle ile başvurabilirler [137].

2.4.1.1. Paraneoplastik Sendromlar

Bazen HSK hastalarında genellikle kötü prognoz ile ilişkili olan aşağıdaki özelliklerde ortaya çıkabilen paraneoplastik sendromlar gelişebilir [138].

2.4.1.1.1. Hipoglisemi

Genellikle ileri evrede ortaya çıkan hipogliseminin tümörün yüksek metabolizması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hipoglisemi tipik olarak hafiftir ve semptoma neden olmaz; bununla birlikte, plazma glukozunda çok ciddi azalmalar meydana gelebilir ki bu da uyuşukluk ve bilinç bulanıklığına neden olur.

Tümörlerin %5'inden azı *insülin benzeri büyüme faktörü-II* salgılar, bu da bazen hastalığın erken döneminde şiddetli, semptomatik hipoglisemiye neden olabilir [139, 140].

2.4.1.1.2. Eritrositoz

HSK'daki eritrositoz tümör hücrelerinin eritropoetin sekresyonundan kaynaklanmaktadır. HSK hastalarının yüzde 23'ünde artmış serum EPO seviyeleri

bulunabilse de hemoglobin konsantrasyonundaki yükselmeler nadirdir ve çoğu hasta tümörün diğer etkileri nedeniyle tanı sırasında anemiktir [141].

2.4.1.1.3. Hiperkalsemi

Osteolitik kemik metastazlarına bağlı hiperkalsemi olabilir ancak paratiroid hormonu ile ilişkili proteine bağlı olarak kemik metastazı olmadığında da hiperkalsemi görülebilir [142].

2.4.1.1.4. Diyare

HSK hastaları nadiren inatçı diyare ve ilişkili elektrolit bozuklukları (Hiponatremi, Hipokalemi, Metabolik Alkaloz) ile seyredebilirler [143, 144]. Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bağırsaktan sekresyonların artmasına neden olan peptidlerin salgılanması ile ilgili olabilir. Bunlar vazoaaktif intestinal polipeptid, gastrin ve prostoglandin benzeri immünreaktiviteye sahip peptitleri içerir [144].

2.4.1.2. Cilt Bulguları

HSK hastalarında cilt değişiklikleri nadir olmakla birlikte, çeşitli kutanöz belirtiler tanımlanmıştır; ancak hiçbirisi tanıya özgü değildir [145, 146].

Bunlar:

- *Dermatomyozit* çeşitli deri bulguları ile ortaya çıkabilir (Ellerin kemik çıkıntıları üzerinde pul pul döküntüler, kıkırdaklar üzerinde papüller). Solid organ maligniteleriyle ilişkilidirler.
- *Pemfigus foliaceus*, nadiren mukoza zarlarını içermesi dışında, pemfigus vulgaris'e benzer yüzeysel bir bül hastalığıdır. Kabarcıklar genellikle eritem ve kabuk oluşumu ile ilişkili sığ erozyonlar olarak ortaya çıkar ve görünüm ciddi seboreik dermatite benzeyebilir.
- *Leser-Trelat (LT) belirtisi*, ciltte seboreik keratozların aniden ortaya çıkması veya mevcut keratozların haftalar içinde sayılarının ve büyüklüklerinin artmasıdır.
- HSK'lı Güney Afrikalı siyah hastalarda çoklu, yuvarlak veya oval, keskin bir şekilde sınırlandırılmış yamalarla karakterize edilen *pitriasis rotunda* bildirilmiştir [147].

2.4.1.3. Diğer Klinik Sunumlar

HSK'lı hastalar aşağıdaki klinik sunumları gösterebilir:

- *Tümör rüptürüne bağlı intraperitoneal kanama:* Tümör rüptürü sıklıkla ani başlangıçlı şiddetli karın ağrısı, distansiyon, hemoglobin ve tansiyonda akut bir düşüş ile ilişkilidir ve en sık abdominal görüntüleme ile teşhis edilir. Batın Bilgisayarlı Tomografisi (BT) tipik olarak bir karaciğer kitlesi ve serbest intraperitoneal kan gösterir[148]. Kanama en iyi kontrastsız BT de tespit edilirken kitle en iyi kontrastlı BT de görselleştirilir. Şüpheli tümör rüptürü durumlarında uygun yaklaşım önce kontrastsız sonra kontrastlı BT şeklinde olacaktır. Hayatı tehdit eden bir komplikasyondur ve kanamanın kontrolü, kanayan damarın acil anjiyografisini ve embolizasyonunu veya ameliyatını gerektirebilir[149]. Peritoneal yayılma riskine rağmen rezeksiyon düşünülebilir.
- *Hemobili sonucu tıkanma sarılığı*
- *Santral tümör nekrozu ile birlikte gelişen ateş*
- *Piyojenik karaciğer absesi (çok nadir) [150]*

2.4.1.4. Ekstrahepatik Metastazlar

Tanı sırasında, vakaların yaklaşık %10-15'inde ekstrahepatik metastazlar mevcuttur [151-153]. Ekstrahepatik metastaz, ileri evre primer tümörleri (>5 cm, büyük damar vasküler invazyonu) olan hastalarda daha yaygındır [152, 154]. Ekstrahepatik metastazlar, hastaların yaklaşık %5-25'inde lokorejyonel tedaviden sonra hastalık nüksünün bir bileşeni olarak ortaya çıkar [155, 156].

Ekstrahepatik metastazların en sık görüldüğü yerler akciğer, batın içi lenf nodları, kemik [157] ve adrenal bezdir. Beyin metastazı genel olarak nadirdir (%0,2-2), ancak başka bir yerde veya lokal olarak ilerlemiş HSK ile daha önce metastaz gelişen hastalarda daha yüksek bir oran bildirilmiştir [158, 159].

Perihepatik lenfadenopatinin ekstrahepatik metastazları temsil ettiği varsayılmamalıdır. Sirozlu hastalarda, benign nodal genişleme sıklıkla mevcuttur ve çoğu zaman porta hepatitis ve portakaval alanı içerir.

2.5. Serum Belirteçleri

2.5.1. Alfa-fetoprotein

HSK için en sık kullanılan belirteç serum Alfa-fetoprotein konsantrasyonudur. AFP normalde fetal karaciğer ve yolk sac tarafından gebelik sırasında üretilen bir glikoproteindir ve HSK'lı hastalarda serum konsantrasyonu yükselebilir.

AFP'nin HSK tanısındaki yeri, görüntüleme doğruluğu arttıkça gelişmektedir. Serum AFP seviyeleri, ileri HSK için erken HSK'ya kıyasla tipik olarak daha yüksektir, ancak genel olarak, seviyeler, tümör boyutu veya vasküler invazyon gibi HSK'nın klinik özellikleri ile korele değildir. Tüm tümörler AFP salgılamaz ve küçük boyutta HSK'nın %40'ına kadar serum konsantrasyonları normaldir [160]. Buna ek olarak, kronik karaciğer hastalığı olan 1800'den fazla hastayı içeren ve 10 ile 20 ng/ml'lik AFP sınır seviyesi kullanan iki çalışmada, AFP'nin HSK tespiti için duyarlılığı yaklaşık %60 ve özgüllüğü yaklaşık %80 bulunmuştur [161, 162].

Yüksek seviyeler daha özgül fakat daha az hassastır. Örnek olarak, yüksek riskli bir hastada >400 ng/ml serum seviyelerinin (çoğu laboratuvarında normal değer 10 ila 20 ng/ml arasındadır) genel olarak HSK teşhisi için >%95 özgüllükte olduğu kabul edilmiştir [163-165]. Maalesef HSK'ların beşte birinden daha azı bu tür yüksek AFP seviyeleri ile ilişkilidir [166].

AFP yüksekliğinin ayırıcı tanısında akla gelmesi gerekenler:

- Akut veya kronik hepatit gibi kronik karaciğer hastalığı olan ancak HSK olmayan hastalarda artmış serum AFP görülebilir [167, 168].
- Artmış serum AFP düzeyleri gebelikte, gonadal kökenli tümörlerde (germ hücresi veya germ hücresi olmayan) daha çok mide kanserinde olmak üzere diğer kanserlerde de görülebilir [169].

Hem duyarlılık hem özgüllük ile ilgili sorunlar göz önüne alındığında serum AFP konsantrasyonu, HSK için bir tanı testi olarak bazı kılavuzlardan (OPTN/UNOS dahil) çıkarılmıştır [170-172]. Bununla birlikte, AFP testi, HSK tanısından şüphelenilen hastaların yönetimine rehberlik etmek için diğer test sonuçları ile birlikte yararlı olabilir. Şüpheli fakat tanısal olmayan görüntüleme sonuçları ile birlikte yüksek AFP düzeyi biyopsi yokluğunda pozitif prediktif değere sahip olabilir [173, 174]. Ek

olarak, 1000 ng/ml'nin üzerinde bir AFP seviyesi, potansiyel nakil adaylarının standartlaştırılmış bir MELD ayrıcalığı için uygun olmalarını engelleyebilir.

2.5.2. Mikro-RNA'lar

Plazma mikroRNA ekspresyonu da HSK'nın olası bir markerı olarak çalışılmıştır [175-177]. Bir çalışmada sağlıklı, kronik HBV'li, sirozu olan veya HBV ile ilişkili HSK olan 934 hasta incelenmiştir [176]. MiR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a ve miR-801'i içeren bir mikroRNA paneli, HSK evresinden bağımsız olarak HSK'lı hastaları doğru tespit etmiştir (sensitivite %82 spesifite %84). Panel ayrıca HSK hastalarını sağlıklı, kronik HBV veya siroz hastalarından etkin doğrulukta olarak ayırabilmiştir.

2.5.3. Diğer Serum Belirteçleri

Tek başına veya serum AFP ile kombinasyon halinde kullanılan çeşitli HSK serum belirteçleri, *des-gamma-karboksi prothrombin* [178, 179], *lens culinaris agglutinin-reaktif AFP* (AFP-L3), *glipikan-3* (bir hücre yüzeyi heparan sülfat proteoglikan [180]) dahil olmak üzere tanı için değerlendirilmiştir. Tümörlere özgü dolaşımdaki proteinlerin ve kandaki hücresiz DNA'daki mutasyonların kombinasyonlarını inceleyen çalışmalar, cerrahi olarak rezektabl kanserlerin erken tespiti için umut vadetmektedir, ancak yüksek riskli gruplarda, özellikle de sirozlu hastalarda ek verilere ihtiyaç vardır [181]. HSK tanısı için bu belirteçlerin hiçbirisi henüz rutin kullanım için önerilmemektedir.

2.6. HSK Tanısı Koyma

HSK tanısı, invaziv olmayan yöntemlere veya patolojiye bağlıdır. 2000 yılına kadar HSK tanısı biyopsi ile konuluyordu. Bu yaklaşımın; tümörün yeri, kanama riski, biyopsi traktı boyunca tümör ekilmesi gibi nedenlerle bazı zorlukları vardı [182].

2005 yılında EASL VE AASLD kılavuzları, HSK tanısında, hepatik arteriyel fazda hipervaskülarite, geç fazda erken kaybolma (washout) kriterlerini radyolojik tanı yöntemi olarak kabul etti [183].

EASL kılavuzunda; HSK radyolojik özelliklerini gösteren 2 cm'den büyük nodüllerde bir görüntüleme tekniği ve 1-2 cm çaplı nodüllerde ise 2 görüntüleme tekniği (BT, MRG ve kontrastlı USG) ile konulması önerilmektedir.

AFP düzeyi tanı kriterlerinden çıkarılmıştır [183]. Prospektif çalışmalarda, 2 görüntüleme yönteminin kullanılmasının, yüksek özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [184, 185].

EASL 2018 kılavuzunda;

<1 cm'lik karaciğer nodüllerinde 4 aylık aralıkla USG ile takip önerilmektedir.

Büyüklüğü 1–2 cm arasında olan nodüllerde ise bir veya iki radyolojik görüntüleme yöntemi ile karakteristik görünüm saptanmasıyla tanı konulabileceği belirtilmiştir. Ancak radyolojik olarak karakteristik görünüm yok ise biyopsi önerilmektedir.

>2 cm olan nodüllerde kontrastlı tek görüntüleme yöntemi ile HSK tanısı konulmaktadır [170].

AASLD kılavuzunda;

Çapı >1 cm olan nodüllerde görüntüleme yöntemi (BT veya dinamik MRG) ile karakteristik radyolojik görüntünün saptanması HSK tanısının konulması için yeterlidir. Görünüm tipik değilse ikinci bir görüntüleme veya biyopsi önerilir.

Çapı <1 cm nodüllerin malign olma ihtimali %50'nin altındadır. Bu nodüllerin 3-6 ay aralıklarla izlenmesi önerilmektedir [186].

2.6.1. Görüntüleme Yöntemleri

HSK tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerdir.

USG, HSK taramasında sıklıkla kullanılır. Ayrıca hepatik rezeksiyon sırasında küçük tümöral nodüllerin saptanması için intraoperatif olarak USG kullanılabilir. Küçük tümörler genellikle hipoekoiktir. Yağ içeren küçük HSK'lar hiperekoik olabilir

ve ayırıcı tanıda anjiomlar, metastazlar ve kolanjiyel kanser düşünölmelidir. Tömör büyödükçe eko paterni izoekoik veya hiperekoik olma eğilimi gösterir [187].

HSK'lı hastaların saptanmasında USG'nin duyarlılığı %78, özgülüğü %89 dur [188]. Parankimi heterojen karakterdeki lezyonların saptanmasında yetersiz olabilir.

Kontrastlı USG kullanımı ile HSK tanısı koymak kolaylaşabilir [189]. Toplam 112 hastada yapılan bir çalışmada kötü differansiye HSK'ların hızlı washout gösterdiği saptanmıştır [186]; ancak 3 cm'den küçük lezyonlarda HSK tanısında yeterli olup olmadığı belirlenememiştir [190]. USG'de görölen şüpheli bir lezyonun tanısını doğrulamak için ek çalışmalar gerekmektedir.

BT genellikle USG ile arada kalınan vakalar için kullanılır. HSK'lı hastalarda BT'nin duyarlılığı %83 ve özgülüğü %91 olarak saptanmıştır [188]. Tanı için kontrastsız, arteriyel faz, portal venöz faz ve ekilibrium fazında yapılan multifazik görüntölemeler alınmaktadır [191]. Bir çalışmada vaskülarite derecesinin, küçük tümörlerin (1-2 cm) doğru teşhisi için yeterince hassas bir kriter olmadığı saptanmıştır [192]. Bu yüzden küçük tümörlerin tanısında gecikmiş faz görüntüleme (3 fazlı helezon BT) kullanılabilir [193]. İntraarteriyel lipiodol kullanılarak daha iyi duyarlılık elde edilebilir. Ancak intraarteriyel enjeksiyon olduğundan yaygın kullanılmamaktadır [194].

MRG ile nefrotoksik kontrast ajanlar ve iyonize radyasyon olmadan karaciğeri görüntölemede yüksek çözünürlük elde edilmektedir. MRG'de HSK tanısında T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek yoğunluk, T1 ağırlıklı görüntülerde düşük yoğunluk görülür [187]. Sensitivitesi %86, spesifitesi %89'dur [188]. Duyarlılık, gadoksetik asit kullanıldığında ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile kombine edildiğinde yükselmektedir [195]. Gadoksetat ile çekilen MRG ve BT'nin kombine kullanımı tek lezyonla sınırlı olduğu düşünölen hastalarda diğer lezyonların saptanmasını artırabilir. BT taraması ile izole HSK tanısı alan 700 hastayı retrospektif olarak tekrar inceleyen bir çalışmada hastaların %16'nda ek lezyon saptanmış ve %13'nde ise tedavi değişikliğine gidilmiştir [196].

PET-BT ile tümörlerin %55-65'i saptanabilir. Prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından klinisyene faydalı olur. PET-BT ekstrahepatik metastazları saptamada daha duyarlıdır. Metastazların saptanmasında duyarlılığı %76,6, özgülüğü %98, rekürrens

tespitinde duyarlılığı %81,7, özgüllüğü %88,9 olarak bulunmuştur [197]. Ekstrahepatik metastazların saptanmasında toraks BT ve kemik sintigrafisi kullanılabilir. Organ Paylaşımı İçin Birleşik Ağ (UNOS) 2010 yönergesinde karaciğer transplantasyonu öncesi evreleme için batın dinamik BT veya MRG, toraks BT ve kemik sintigrafisi yapılmasını önermektedir.

2.6.2. Tanıda Biyopsinin Rolü

Biyopsi görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamayan karaciğer nodüllerinde önerilmektedir. Biyopsiyle kanama, biyopsi traktı boyunca tümör ekilmesi gibi komplikasyonlar nadir de olsa görülmektedir [198, 199].

Boyutu 2 cm'den küçük kitlelerde yanlış negatif biyopsi oranı %30-40 arasındadır. Bu nedenle negatif biyopsi HSK tanısını tamamen ekarte ettirmez [198].

2.6.2.1. HSK'da Tümör Differansiyasyonu

Histopatolojik olarak tümör differansiyasyonu 3'e ayrılır. *İyi differansiye HSK*, 2 cm'den küçük tümörlerdir. İlmli atipi, artmış nükleus sitoplazma oranı gösteren hücrelerden oluşmaktadır. *Orta differansiye HSK*, 3 cm'den büyük tümörlerdir. Trabeküler kalınlaşma tipiktir. *Kötü differansiye HSK*, tümör hücreleri sınırlı oranda sitoplazmaya sahiptir. İğsi görünümünün yanında solid büyüme paterni gösterirler [200].

2.7. Evreleme ve Prognoz

Prognostik değerlendirme, HSK'lı hastaların tedavisinde önemli bir adımdır. Birçok hastada karaciğer hastalığı olduğu için prognozun değerlendirilmesinde yalnızca tümör evrelemesi değil, karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi de önemlidir. Kansere bağlı semptomların varlığı survey üzerine olumsuz etki göstermektedir.

Hastalığın evrelemesinde klinik prognostik faktörler tümörün boyutu, nodül sayısı, vasküler invazyon varlığı, ekstra hepatik yayılım, karaciğerin fonksiyonel durumu (Child Pugh evresi, bilirubin, albumin, portal hipertansiyon, assit) ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skorudur [201, 202]. Çalışmalarda AFP > 400 ng/ml olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [203].

HSK'nın evrelemesinde en sık kullanılan sistemler TNM, Okuda, Barcelona Kliniği karaciğer kanseri klasifikasyonu (BCLC), karaciğer kanseri İtalyan program (CLIP), Fransız klasifikasyonu, Çin Üniversitesi prognostik indeksi (CUPI), Japon entegre evreleme (JIS) sistemidir. Prognostik belirteçleri olan ve spesifik alt gruplara göre tedavi veren sınıflama sistemi BCLC'dir [204, 205]. HSK hastalarının surveyini öngörmek açısından hangi evreleme sisteminin daha iyi olduğu konusunda görüş birliği yoktur [206, 207]. TNM evreleme sistemi gibi patolojik evreleme sistemleri, rezeksiyon sonuçlarını değerlendirirken prognozu, klinik evreleme sistemlerinden daha iyi değerlendirebilir. Okuda, CLIP ve BCLC ilerlemiş HSK'da ve cerrahi dışı tedavi uygulanacak karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda daha yararlıdır [208].

Tablo 1. TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Kanıtı yok		
T1	Soliter tümör ≤ 2 cm veya vasküler invazyon olmaksızın > 2 cm		
T1a	Soliter tümör ≤ 2 cm		
T1b	Vasküler invazyon olmaksızın soliter tümör > 2 cm		
T2	Vasküler invazyon yapan > 2 cm soliter tümör veya < 5 cm multiple tümör		
T3	En az 1 tanesi > 5 cm multiple tümör		
T4	Portal ven veya hepatik ven veya tümörlerin büyük bir dalını içeren herhangi bir boyuttaki tek tümör veya Safra kesesi dışındaki komşu organların doğrudan invazyonu veya visseral periton perforasyonu ile birlikte olan tümörler		
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
Nx	Lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Lenf nodu metastazı yok		
N1	Lenf nodu metastazı var		
Uzak metastaz (M)			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Prognostik Grup			
T1a	N0	M0	1A
T1b	N0	M0	1B
T2	N0	M0	2
T3	N0	M0	3A
T4	N0	M0	3B
Herhangi bir T	N1	M0	4A
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	4B

Okuda evreleme sistemi, tümör boyutu ve siroz şiddetini içermektedir [209]. Klinik sınıflandırma sistemidir. Hastaları vasküler invazyon veya nodal metastazların varlığına ya da yokluğuna göre sınıflamaz.

Tablo 2. Okuda Evrelemesi

KRİTERLER	PUANLAR	
	0	1
Tümör boyutu	<%50	> %50
Assit	Yok	Var
Albumin (gr/dl)	≥3	<3
Bilirubin (mg/dl)	<3	≥3
EVRE		
1	0 PUAN	
2	1-2 PUAN	
3	3-4 PUAN	

CLIP skoru ise tümörle ilgili özellikleri (Makroskopik tümör özellikleri, AFP seviyesi, portal ven tromboz varlığı veya yokluğu) sirozun Child Pugh skoru ile birleştirir. Bildirilen bir çalışmada surveyler CLIP evre 0'da 31 ay, evre 1'de 27 ay, evre 2'de 13 ay, evre 3'de 8 ay, evre 4'de 2 ay, evre 5'de 2 ay ve evre 6 olan hastalar için 2 ay olarak tanımlanmıştır [210].

Tablo 3. CLIP skortlama sistemi

DEĞİŞKEN	SKOR
Child Pugh Evresi	
A	0
B	1
C	2
Tümör Morfolojisi	
Tek nodül ve büyüme ≤ %50	0
Multinodüler ve büyüme ≤ %50	1
Massif veya büyüme > %50	2
AFP (ng/ml)	
<400	0
≥400	1
Portal Ven Trombozu	
Yok	0
Var	1

BCLC sistemi geçerliliğini korumuş ve HSK için en sık kullanılan evreleme sistemidir. Tümörün evresi, karaciğerin fonksiyonel kapasitesi, genel sağlık performansı tedavi ile ilişkili değişkenlerle ilgili prognostik veriler, randomize kontrollü ve kohort çalışmaları sonucunda belirlenmiştir. Hastaların performansı ECOG PS ile değerlendirilir.

Tablo 4. Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skalası

ECOG PS	AÇIKLAMA
0	Asemptomatik, Tam aktif
1	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var; ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor
2	Ayakta ve kendi işlerini yapabiliyor ama herhangi bir işte çalışmıyor ve günün yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor günün yarısından fazlasında yatar veya oturuyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı

Karaciğer fonksiyonel durumu için ise Child Pugh skoru sistemi kullanılır. Child Pugh skoru sisteminde bilirubin, albumin, prothrombin zamanı, asit ve ensefalopati durumuna göre puanlama yapılır. Sınıf A: 5-6 puan az operatif risk, sınıf B: 7-9 puan orta operatif risk, sınıf C: 10-15 puan yüksek operatif risk olarak ayrılır.

Çok erken evre HSK (BCLC evre:0) tümör boyutu ≤ 2 cm, vasküler invazyon ve satellit lezyonların yokluğu, ECOG-PS:0, Child Pugh Sınıf A evreyi tanımlar. Hastaların %5-10'u bu evrede tanı alırken Japonya'da bu oran %30'larda saptanmaktadır [211]. Bu evrede 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu ile %80-90, lokal ablatif tedaviler ile %70 oranındadır [212].

Erken evre HSK (BCLC evre A) tümör boyutu 2-5 cm, tek tümör veya <3 cm 3 nodül, ECOG-PS:0, Child Pugh sınıf A-B evreyi gösterir. Komorbid hastalık yokluğunda lezyonun rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu, komorbid

hastalıklar varlığında ise lokal ablatif tedaviler tercih edilir. Tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım %60-70 iken, tedavisiz izlemde median sağkalım 36 ay olduğu saptanmıştır.

Orta evre HSK (BCLC evre B) invaziv olmayan, multinodüler, asemptomatik tümörlere sahip Child Pugh sınıf A-B olan hasta grubunu kapsar. Kemoembolizasyon ile median sağkalım süreleri 20-45 ay arasında değişmektedir [213, 214]. Tedavisiz izlemde ise median sağkalım süresi 16 aydır.

İleri evre HSK (BCLC evre C) ECOG-PS 1-2, kanser ile ilişkili semptomların olduğu, makrovasküler invazyonun (segmental veya portal invazyon) veya ekstrahepatik yayılımın (lenf nodu tutulumu veya metastaz) bulunan hasta grubunu tanımlar. Ortalama sağkalım 6 aydır. Sorafenib (multitirozin kinaz inhibitörü) ile sağkalım 9,5 aya kadar uzayabilmektedir [215].

Terminal evre HSK (BCLC evre D), kanser ile ilişkili semptomları belirgin, ECOG-PS :3-4 hastaları tanımlar. Median sağkalım süresi 3-4 aydır. Palyatif tedaviler önerilmektedir.

Tablo 5. BCLC (Barcelona Kliniği Karaciğer Klasifikasyonu)

BCLC EVRESİ	ECOG-PS	TÜMÖR EVRE	CHILD PUGH
EVRE 0: Çok erken HSK	0	Tek ≤2 cm	A
EVRE A: Erken HSK	0	Tek 2-5 cm veya <3 cm 3 nodül	A-B
EVRE B: Orta HSK	0	Multinodüler, vasküler veya ekstrahepatik invazyon yok	A-B
EVRE C: İleri HSK	1-2	Vasküler invazyon ya da ekstrahepatik yayılım var	A-B
EVRE D: Son dönem HSK	3-4	Herhangi bir evre	C

2.8. Tedavi

Tedavinin temel dayanağı cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte, hastaların çoğunluğu tümör evresi ve/veya altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle rezeksiyona uygun değildir.

HSK’da birkaç tedavi yöntemi mevcuttur:

1. *Rezeksiyon*
2. *Karaciğer nakli*
3. *Radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon ve kriyoablasyon*
4. *Perkütan etanol veya asetik asit ablasyonu*
5. *Geri dönüşümsüz elektroporasyon*
6. *Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)*
7. *Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) (Radyoembolizasyon da denir)*
8. *Radyasyon tedavisi ve stereotaktik radyasyon tedavisi*
9. *Sitotoksik ajanlar ve moleküler hedefli tedaviler ile sistemik kemoterapi*
10. *İmmunoterapi*

Tedavi seçenekleri hem hastalık derecesi hem de altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti ile belirlenir. Sirozlu hastalar için, Child-Turcotte-Pugh sınıflandırması, hastaları altta yatan karaciğer hastalığının şiddetine göre sınıflandırmak için en yaygın şekilde kullanılmaktadır.

2.8.1. HSK için Tedavi Algoritmaları

Önerilen yaklaşıma göre, bireysel hastalar için mevcut tedavi seçeneklerinin kavramsallaştırmanın yararlı olduğu, ancak tüm durumlarda uygulanamayabileceğidir. HSK tedavisine algoritmik yaklaşımlar oluşturma girişimleri birkaç nedenden dolayı zordur:

Yeni tedaviler ve çeşitli tedaviler için endikasyonlar hızla değişmektedir:

- Terapötik yaklaşımlar, özellikle cerrahi olmayan karaciğere yönelik girişimler mevcut uzmanlık alanına göre değişmektedir.

Tedaviyi seçmek için tümör evresini kullanmak, Amerikan Kanser Ortak Komitesi [AJCC]/Uluslararası Kanser Kontrol Birliği [UICC]'de birçok evreleme sisteminin (tümör, lenf nodu, metastaz [TNM] evreleme sistemi dahil) karmaşıklığından dolayı zordur. Bu evrelemeler cerrahi bulgulara dayanır ve altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu ve performans durumu gibi diğer önemli faktörleri içermez. Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %5'ine cerrahi uygulanmaktadır.

Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi özellikle ABD dışında HSK'ya yaklaşımda baskın evreleme olmuştur [216]. BCLC, HSK hastalarını 5 kategoriye ayırır: çok erken, erken, orta, ileri, son dönem. Bununla birlikte Asya ve Batı'daki bazı otörler algoritmanın bazı ilkelerine katılmamaktadır. BCLC'nin anlaşmazlık noktalarına aşağıdakiler örnek verilebilir:

- BCLC tüm büyük nodülleri, hatta büyük nodülleri A evresinde birleştirir; <5 cm ile >5 cm lezyonlar arasında fark yoktur. HSK'da karaciğer trasplantasyonu için Milano/Mazzaferro kriterleri (yani ≤ 5 cm tek tümör; ya da ≤ 3 cm en fazla 3 tümör) yaygın olarak kabul edilmektedir. Barcelona algoritmasına göre ≤ 3 cm 3 nodülü olan bazı hastalara karaciğer nakli yapılabilir [216]. HSK nakli için kriterleri genişletme konusunda tartışmalar yaşanmasına rağmen, Birleşik Organ Paylaşımı Ağı (UNOS) ve dünya çapında diğer organ paylaşım ağları tarafından kabul edilen Milan kriterlerinin kullanımı hakkında bir tartışma yoktur.
- İkinci bir sorun, Barcelona algoritmasının, "erken evre" olarak tanımlanan bazı hastalar (>2 cm büyüklüğünde tek bir tümör veya çoklu nodüller ve "orta evre" multinodüler tümörü olan, ancak iyi performans durumu olan hastalar) dahil olmak üzere, bu yaklaşımdan potansiyel olarak yararlanabilecek bazı HSK hasta alt grupları için rezeksiyon değerini ele almamasıdır. Birçok kapsamlı merkezde HSK rezeksiyonu geçiren 2046 hasta arasında yapılan büyük bir çalışmada, neredeyse yarısı (1012) Barcelona algoritması tarafından cerrahiye yönlendirilmemiştir, ancak sağkalım BCLC'nin öngördüğünden çok daha iyidir (Barcelona evre 0 / A, B ve C olan hastalarda 5 yıllık genel

sağkalım oranları sırasıyla yüzde 61, 57 ve 38 dir; toplam 90 günlük mortalite <3'tür)[217].

- BCLC evre C heterojen bir gruptur. Bu hastaların bazıları sistemik tedaviden ziyade lokal tedavilerden yararlanabilir. Ek olarak, ana portal ven trombozu olanlara ve özellikle ekstrahepatik metastazlara kıyasla metastatik tümör trombozu olan hastaların prognozu farklıdır ve seçilmiş lokal tedaviler için potansiyel adaylardır.
- Karaciğer fonksiyonları Child-Turcotte-Pugh kriterlerine göre değerlendirilir; başlangıçta siroz ve portal hipertansiyonlu hastalarda kanayan varislerin cerrahi tedavisinden sonra sonuçları öngörmek için geliştirilen bu kriterler HSK hastalarında valide edilmemiştir. HSK hastalarında karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için basit, objektif ve ayırt edici bir yöntem sağlayan, sadece serum albümin ve bilirubin (Albumin-bilirubin [ALBI] skoru) esas alınarak kanıta dayalı yeni bir model geliştirilmiştir. ALBI skorunun objektif yapısı ve basitliği, gözlemciler arası varyasyonu azaltabilir (özellikle karaciğer rezervi daha iyi olan ve HSK nedeniyle tedavi edilen hastalarda asit ve ensefalopatinin derecelendirilmesinde olduğu gibi) ve prognostik tahminlerin düzeltilmesine yardımcı olabilir [218].

2002 yılında HSK ile ilgili Amerikan Hepato-Pankreato-Biliyer Derneği (AHPBA)/AJCC konsensüs konferansı, hastaları HSK spektrumunda doğru bir şekilde değerlendirmek için tek bir evreleme sisteminin kullanılamayacağı sonucuna varmıştır [219].

2010 yılında HSK ile ilgili ikinci AHPBA/AJCC konsensüs konferansında, tüm HSK hastalarına tek bir evreleme sisteminin uygulanamayacağı ve konferansın merkezler arasındaki karşılaştırmaları engellediği için bölgesel bir evreleme sisteminin kullanılmasına karşı çağrıda bulunduğu sonucuna varılmıştır [220]. Konsensüs, karaciğer nakli veya rezeksiyonu için aday olamayan ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda BCLC sınıflandırmasının kullanılmasını önermiştir ve AJCC/UICC sınıflandırmasının karaciğer rezeksiyonu geçiren hastalar arasında HSK evrelemesi için geçerli olduğu sonucuna varmıştır.

2.8.1.1. Tedavi Seçenekleri

2.8.1.1.1. Küratif Tedaviler

2.8.1.1.1.1. Rezeksiyon

Lokalize hepatoselüler kanser (HSK) için tercih edilen tedavi cerrahi rezeksiyondur, ancak hastaların çoğunluğu tümör evresi veya altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle uygun bulunmamıştır.

Potansiyel olarak küratif parsiyel hepatektomi, yeterli karaciğer fonksiyonel rezervi olan hastalarda HSK için en uygun tedavidir. Rezeksiyon için ideal hastada karaciğerle sınırlı soliter bir HSK vardır. Dikkatle seçilmiş hastalarda uzun süreli nüksüz sağkalım oranları ortalama %40 ve 5 yıllık sağkalım oranları %90'a kadar bildirilmiştir.

Ameliyat öncesi değerlendirme, hastalığın karaciğere sınırlı olma olasılığına ve intrahepatik tümörün anatomik kısıtlamalarının ve altta yatan karaciğer fonksiyonunun rezeksiyona izin verip vermeyeceğine odaklanmalıdır. Birçok cerrah, çapı ≤ 5 cm olan tümörü olan hastalarda rezeksiyon için uygunluğu kısıtlansa da rezeksiyon için hasta seçimi için tümör boyutu ile ilgili genel bir kural yoktur. Vasküler invazyonu olmayan soliter HSK'sı olan hastalar, tümör boyutuna bakılmaksızın benzer bir sağkalım olasılığına sahiptir, ancak daha küçük tümörleri olan hastalar daha iyi bir sonuç alma eğilimindedirler.

HSK için şu anki Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) evreleme sistemine göre, çoğu evre IIIB, IVA veya IVB hastalığının rezeksiyonla tedavi edilemez olduğunu düşünülmektedir. Bununla birlikte, evre IIIB, IIIC ve IVA hastalığı için hepatik rezeksiyon çok nadir ve seçilmiş vakalarda ve sadece bir otör merkezinde düşünülebilir. Klinik yararlar ve uzun süreli sağkalım sadece çok küçük bir azınlıkta elde edilebilir. En yaygın yaklaşım, kanamanın ilk kontrolü (embolizasyon veya acil cerrahi gerektirebilir), bunu takiben resmi bir evreleme değerlendirmesi ve mümkünse rezeksiyon girişimidir.

Karaciğer rezervinin değerlendirilmesi, rezeksiyon seçiminde çok önemlidir. Perioperatif mortalite, uygun hasta seçimi uygulanmadıkça, sirotik hastalarda sirotik olmayan hastalardakinden iki kat daha yüksektir. Sirozlu hastalar için, cerrahi rezeksiyon, normal bir bilirubin ve iyi korunmuş karaciğer

fonksiyonuna sahip Child-Turcotte-Pugh A sınıfı hastalığı olanlarda en güvenli şekilde yapılır. Child-Turcotte-Pugh sınıf A karaciğer fonksiyonuna majör rezeksiyon gerektiren hastalar karaciğer volumetrisinden geçmeli ve karaciğer hacmi yetersizse portal ven embolizasyonu (PVE) düşünülmelidir.

HSK ve Child-Turcotte-Pugh B sirozu olan hastalar için bir seçenek olarak rezeksiyon, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir, bu nedenle tartışmalıdır. Hasta nakil kriterlerini karşılırsa nakil daha iyi bir seçim olabilir.

HSK'lı hastalarda hepatik fonksiyonun sonuçları üzerindeki etkisi, Barcelona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) veya HSK'da hayatta kalmayı tahmin etmek için hepatik fonksiyonun yanı sıra tümör aşamasını içeren Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (CLIP) evreleme sınıflandırması ile gösterilebilir.

Preoperatif PVE, özellikle sağ taraflı tümörler için gelecekteki karaciğer kalıntısını arttırmak için büyük karaciğer rezeksiyonuna değerli bir yardımcıdır. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), tümöre arteriyel kan akışını ortadan kaldırdığı ve aynı zamanda sirotik karaciğerlerdeki PVE'nin etkilerini hafifleten potansiyel arteriyoportal şantları embolize ettiği için PVE'den önce tamamlayıcı bir prosedür olabilir.

Adjuvan Tedavinin Rolü

Adjuvan antiviral tedavi, hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili HSK'nın potansiyel olarak iyileştirici tedavisinden sonra sonuçları iyileştirir ve aktif viral enfeksiyonu olanlar için önerilir.

2.8.1.1.1.2. Rezeke Edilemeyen Hastalık

HSK'larının kapsamı veya altta yatan karaciğer fonksiyonlarının yetersizliği nedeniyle rezeksiyona aday olamayan hastalar için, karaciğer transplantasyonu, termal ablasyon, embolizasyon ve radyasyon terapisi (RT) gibi lokal hepatik tedaviler ve sistemik tedaviler uygulanır.

2.8.1.1.1.2.1. Karaciğer Nakli

Tedavide primer yöntem olarak karaciğer transplantasyonunun kullanımı giderek artmaktadır. 1980'lerde hasta seçiminde yapılan yanlışlar kötü sonuçlara neden olarak, 5 yıllık sağkalımın %40'ların altında olmasına yol açmıştır. 1996'da

yapılan bir klinik çalışma bu konuda belirleyici olmuştur ve karaciğer nakli için uygun hasta seçiminde Milan Kriterleri'nin belirlenmesine yol açmıştır [221]. Bu çalışmada araştırmacılar; 5 cm'den küçük tek bir lezyon ya da en büyüğü 3 cm'den küçük üç tümörü olan hastaları çalışmaya dahil etmişler ve 5 yıllık sağkalım %70, nüks oranı %15 saptanmıştır [221]. Gerçekten diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar saptanarak 5 yıllık sağkalım rezeksiyon veya ablasyona göre belirgin olarak farklılık göstererek %75'i geçmiştir [222]. Karaciğer nakli için öncelik sırasını belirlemede Son Dönem Karaciğer Hastalığı için Model Skoru (Model for End Stage Liver Disease) (MELD) kullanılmaktadır. Bu skorlamada serum kreatinin, total bilirübin ve protrombin zamanı için uluslararası normalleştirme oranı (International Normalized Ratio) (INR) kullanılır. Hepatosellüler kanserli hastalar daha yüksek MELD skoruna sahiptir ve bu nedenle hepatosellüler kanseri olmayan ve benzer karaciğer disfonksiyonu olanlara göre karaciğer nakli için önceliğe sahiptir. Bununla birlikte donör sayılarının azlığı, ölümler ve izlem sırasında tümöre bağlı kontrendikasyonların ortaya çıkışıyla beklenmeyen oranlarda karaciğer nakil listelerinden ayrılmaya neden olmaktadır ve sağkalımda %50'nin altına düşmektedir. Kadavra karaciğerinin bulunmasındaki zorluklar; cerrahi rezeksiyon, neoadjuvan lokal ablasyon ve kemoembolizasyon gibi diğer umut verici sonuçları olan tedavi modalitelerinin kullanılmasına yol açmıştır. Ayrıca canlıdan karaciğer nakli HSK'lı hastalarda giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır ve kadavradan karaciğer nakli yapılan hastalarla benzer sonuçlar göstermektedir. Tablo 6'da altta yatan sirozu olan HSK'lı hastalarda kadavradan karaciğer nakli için ulusal organ paylaşım kriterleri (UNOS) verilmektedir.

Tablo 6. Altta Yatan Sirozu olan HSK'lı Hastalarda Kadavradan Karaciğer Nakli için Ulusal Organ

Paylaşım Ağı Kriterleri (UNOS)

- Karaciğer rezeksiyonuna uygun olmamak
- ≤ 5 cm tek kitle veya en büyüğü <3 cm olan en fazla 3 tümörü olmak
- Vasküler invazyon olmaması
- Tümörün lenf nodları, akciğer, karın içi organlar veya kemik gibi ekstrahepatik organlara yayılımı olmaması

2.8.1.1.2.2. Perkütan Ablasyon Tedavileri

Cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon için uygun olmayan erken evredeki küratif tedavi amacıyla seçilmiş hastalar ve transplantasyon listesinde bekleyen HSK vakaları için görüntüleme yöntemi eşliğinde uygulanan iyi bir tedavi seçeneğidir. Hedeflenen tümör dokusu içine etanol, asetik asit gibi kimyasal ajanlar verilmesi veya radyofrekans ablasyon (RFA), laser ve kriyoterapi gibi işlemlerle, sıcaklık uygulanması esaslarına dayanan tedavi şekilleridir. Bu grup tedaviler içinde RFA yöntemi ilk seçenek olmalıdır [223].

2.8.1.1.2.2.1. Radyofrekans Ablasyon

RFA, radyofrekans termal enerjisinin lezyona lokal uygulamasını içerir; yüksek frekanslı alternatif akım, bir elektrodun ucundan o elektrodu çevreleyen dokuya geçer. Doku içindeki iyonlar alternatif akımın yönündeki değişikliği takip etmeye çalıştıkça, hareketleri dokunun sürtünmesiyle ısınmasına neden olur. Doku içindeki sıcaklık 60°C'nin üzerine çıktığında, hücreler ölmeye başlar ve bu da elektrotu çevreleyen bir nekroz bölgesi ile sonuçlanır.

RFA, HSK için rezektabilite kriterlerini karşılamayan ve sadece karaciğer hastalığının varlığına dayanan karaciğere yönelik tedavi için makul bir seçenektir. RFA'nın dikkate alınması gereken mutlak tümör boyutu olmamasına rağmen, en iyi sonuçlar tek bir tümörü 4 cm'den küçük olan hastalarda görülür. Sirozlu hastalar için, bazı klinisyenler RFA'yı sadece Child-Turcotte-Pugh A veya B sınıfına sahip olanlarla sınırlandırmaktadır. RFA ayrıca tümör ilerlemesi nedeniyle tedaviyi kesmeyi azaltmak için karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda "köprü" terapisi olarak kullanılmıştır. RFA anatomik kaygılar nedeniyle mümkün olmayabilir (örn. karaciğer kubbesi, safra kesesi yakınında, ısı alıcı etkisi nedeniyle kan damarlarının yakınındaki lezyonlar).

İşlem perkütan, cerrahi ya da laparoskopik yöntemle yapılabilse de hastanede yatış süresinin kısa olması, minimal invaziv girişim gerektirmesi nedeniyle bazı merkezlerde en sık tercih edilen yaklaşım perkütan RFA'dır. RFA <2 cm tümörlerde 5 yıllık yaşam şansının %70'e kadar yüksek olabilmesi nedeniyle cerrahi rezeksiyon yöntemiyle bile kıyaslanmıştır. Ancak cerrahi yöntemde tümörün bütünü ortadan

kaldırılmasının mümkün olabilmesi sebebiyle, RFA yöntemi halen HSK'da ilk sıra tedavisi olarak kabul görmemektedir [224].

2.8.1.1.2. Nonküratif Tedaviler

2.8.1.1.2.1. Trans-arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon (TAE-TAKE)

Karaciğerin kanlanması %75 portal venden %25 hepatik arterden sağlanmaktadır. Bunun aksine karaciğer malign tümörlerinin kanlanması %90-95 oranında hepatik arter ve dalları tarafından sağlanmaktadır. Bu nedenle normal karaciğer dokusuna ciddi hasar oluşturmada malign tümörlere işlem yapılmasına imkân sağlamaktadır. İşlem, femoral arterden giren bir katater yardımıyla selektif olarak tümörü besleyen hepatik arter dalına yoğun kemoterapötik ajan infuzyonu ve ilgili artere embolizasyon işlemi uygulanmasıdır. Embolizasyon yapılarak tümöre uygulanan ilacın yıkanarak etkisinin kaybolmasını önlenir ve iskemik nekroz sağlanır. Nekroz sonrası tümördeki transmembran pompalar aktive olur ve kemoterapötik ajanların etkisi artmış olur [225]. Kemoembolizasyon sayesinde ajanın daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşması ve minimal sistemik etki yapması sağlanmış olur. Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda palyatif amaçlı veya karaciğer nakline köprü oluşturmak amaçlı da kullanılabilir. Cerrahi rezeksiyon yapılacak hastalarda TAKE neoadjuvan olarak da kullanılabilir [226].

Geleneksel TAKE tedavisinin temeli doksorubisin, epirubisin, mitomisin C, mitoksantron ve/veya sisplatin gibi kemoterapötik ajanların visköz bir emülsiyon (lipiodol) içerisinde intraarteriyel infüzyonunu takiben tümörü besleyen damarın jelatin sünger benzeri embolik ajanlarla tıkanması esasına dayanır [227].

TAKE; vasküler invazyonu ve ekstrahepatik yayılımı olmayan, karaciğer rezervi korunmuş, asemptomatik multinodüler, rezeke edilemeyen HSK olgularında standart tedavi olarak kabul görmüştür. Ayrıca TAKE tümör lokalizasyonu nedeniyle RFA tedavisinin güvenilir şekilde uygulanamadığı erken evre HSK hastalarında da alternatif tedavi yöntemidir.

TAKE Tedavisinin Kesin Kontrendikasyonları:

- Rezeke edilebilecek tümör
- Dirençli sistemik enfeksiyon varlığı
- Düzeltilemeyen kanama bozukluğu
- Kemoterapötik ilaç duyarlılığı
- Lökopeni
- Kalp veya böbrek yetmezliği (Kreatinin >2 mg/dl)
- Hepatik ensefalopati
- ECOG performans skorunun >2 olması

HSK hastalarında transkateter tedavilerde tedavinin etkinliği yıllardır WHO ve RECIST kriterlerine göre tümör boyutunun radyolojik olarak ölçümü şeklinde yapılmaktadır. Çoğu tümörde etkin tedaviye rağmen tümör boyutunda özellikle erken dönemde anlamlı farklılık olmayabileceğinden, bu dönemde tedaviye cevabı değerlendirmede değişimi anlamlı olmayabilir [228].

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), lokal bölgesel tedaviler sonrası oluşan nekroz alanının tümör boyutlarında gerilemeyle paralellik göstermeyebileceğini, tümör cevabını değerlendirmede MRG veya dinamik karaciğer BT görüntülemelerde “kontrastlanmayan alan” olarak tanımlanan nekrotik tümör yükündeki azalmanın da dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır. Tümör cevap değerlendirmesinde kriterin tüm kitle boyutu değilde canlı tümör dokusu olması gerektiği vurgulanmıştır [223].

Tümör boyut değişimi ve kontrastlanan alan arasında özellikle erken dönem görüntülerde korelasyon yoktur. Bu korelasyon 6. ay ve daha sonraki aylarda görülmektedir. Dolayısıyla, antitümoral etkinin erken dönemde (1. ay) kontrastlanmadaki azalma (EASL) ve 6. ayda ise boyuttaki azalma (RECIST/WHO) ile değerlendirilmesi daha uygun olacaktır [229, 230]. Tedavi sonrası tümörde progresyon izlenirse 2 ila 6 aylık aralıklarla TAKE tekrarlanabilir [231]. Tedavinin etkinliği genellikle radyolojik olarak değerlendirilmektedir. İdeal takip aralığı genellikle 1., 3. ve 6. aylarda ve sonrasında 6 ayda bir dinamik kontrastlı BT veya MRG ile yapılmaktadır.

2.8.1.1.2.2. Sistemik Tedaviler

Karaciğere yönelik lokal tedavilere uygun değilse veya hastalıkta ilerleme varsa, hastanın performans durumu ve karaciğer fonksiyonları yeterliyse sistemik tedavi bir seçenektir.

2008 yılına kadar ileri evre HSK hastaları ve lokal tedavilere yanıtız hastalar için etkili bir tedavi yoktu. Bununla beraber Sorafenib ve Regorafenibin en iyi palyatif tedaviye göre sağkalımı artırdığına yönelik yayınların çıkmasıyla HSK'nın sistemik tedavisine ilgiyi yeniden artırmıştır.

2007 yılında bildirilen çok uluslu randomize SHARP çalışması, ileri evre HSK'lı hastalarda tek başına destekleyici tedaviler üzerine sorafenib (çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörü) için mütevazı ama istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım faydası göstermiştir. Asyalı hastalarda da sağkalım üzerine faydası gösterilmiştir. Bu sonuçlar, ileri evre HSK için yeni bir referans standart sistemik tedavi olarak sorafenib monoterapisini oluşturmuş ve Amerika Birleşik Devletleri'nde HSK'nın birinci basamak tedavisi için sorafenibin onaylanması için temel teşkil etmiştir.

Sorafenib'in sağkalıma olan yararı HSK'nın etyolojisine göre değişip değişmediği sorgulanmıştır. HCV ile ilişkili HSK'da sorafenibin faydası altta yatan diğer risk faktörlerine göre daha yüksekti. Bazı çalışmalarda sorafenibin HBV baskın popülasyonda da faydalı olduğunu göstermiştir.

Lenvatinib, özellikle sorafenib intoleransı olan hastalar için makul bir birinci basamak tedavi yöntemidir.

İkinci basamak tedavi, birinci basamak tedaviyi tolere edemeyen ve birinci basamak tedaviyi alırken progrese olan karaciğer fonksiyonları ve performans durumu yeterli olan hastalar için seçenektir. En iyi rejim belirlenmemiştir ve bir ajanın diğerine göre seçimini yönlendirecek bir belirteç yoktur. Klinik araştırmaya uygun olmayan hastalar için seçenekler arasında tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib veya regorafenib) veya bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab ve pembrolizumab) bulunmaktadır.

Lenvatinib, sorafenib başarısızlığında bir sonraki tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte yeni ilaçlardan sorafenibin sorafenib başarısızlığından sonra işe yarayıp yaramayacağı belirsizdir.

Mevcut veriler birkaç geleneksel sitotoksik kemoterapötikler ve/veya kombinasyon ilaç rejimi için orta derecede antitümör etkinliği göstermektedir. Sitotoksik kemoterapiler, özellikle moleküler hedefli tedaviler ve immunoterapiler göz önüne alındığında önerilen tedavi yöntemleri değildir. Moleküler hedefli tedaviler ve bağışıklık kontrol noktası düzenleyicileri tedavileri pahalı olduğu için sistemik kemoterapi halen seçenek olarak devam etmektedir.

2.8.1.1.2.3. Radyoterapi

HSK radyasyon duyarlı bir tümördür. Radyoterapide amaç tümörü kontrol etmeye çalışırken karaciğer toksisitesi oluşturmamaktır. Kronik karaciğer hastalığı ve sirozu olan hastalarda radyoterapi uygulanması güçtür. Radyoterapinin etkinliği ve survey üzerine yeterli veri olmaması nedeniyle BCLC tedavi klavuzlarında bahsedilmemektedir. HSK'nın akciğer, beyin, lenf nodu ve kemik metastazlarında palyatif radyoterapi kullanılabilir [232, 233].

3.MATERYAL VE METOD

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Onkoloji Bilim Dalı'na, Kasım 2005 ve Kasım 2018 tarihleri arasında başvuran ve HSK tanısını histopatolojik veya klinik/radyolojik olarak almış 177 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların, hastane otomasyon sistemindeki tüm verileri geriye dönük incelenmiştir.

Hastalara ait kaynaklardan tanı konulma anındaki yaş (yıl olarak kaydedilmiştir), cinsiyet, karaciğer sirozu varlığı, sirozu varsa etiyojisi, siroz süresi (ay olarak kaydedilmiştir), MELD (Model for End stage Liver Disease) skoru, CTP (Child Turcotte Pugh) skoru, HSK varlığı, HSK tanısının nasıl konulduğu (Radyolojik mi patolojik mi veya her ikisi birlikte), HSK kitle sayısı, en büyük kitlenin boyutu (mm olarak hesaplanmış ve kaydedilmiştir), HSK vasküler invazyonunun varlığı, ekstrahepatik yayılım varlığı, TNM (Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz durumu) evresi, Okuda evrelemesi, CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) skoru, ablasyon durumu, yapıldıysa ablasyon tipi (Radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, alkol enjeksiyon), ablasyon sayısı, ablasyon yanıtı (Kür, parsiyel yanıt, yanıt yok olarak kaydedilmiştir), ablasyon sonrası komplikasyon gelişip gelişmediği, ablasyon sonrası konstitüsyonel semptomlar varlığı kaydedilmiştir.

Hastanın sorafenib tedavisi alıp almadığı not edilmiştir. Portal ven trombozu varlığı, asit varlığı, özofagus ve mide varislerinin varlığı, hepatorenal sendroma varlığı ve hepatorenal sendroma varsa tipi, ensefalopati varlığı not edilmiştir.

Hastanın toplam takip süresi not edilmiştir. Toplam takip süresi, ilk tanı tarihi ile son başvuru tarihi veya ölüm tarihi arasındaki süre (gün) olarak kabul edilmiştir. Hastanın sağ kalım durumu kaydedilmiştir. Splenomegalisi varsa santimetre olarak kaydedilmiştir.

İşlem öncesi ve işlem sonrası alfa-feto protein düzeyleri kaydedilmiştir. Otomasyon sistemindeki en son hemogram (lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, hemoglobin, hematokrit değerleri) kreatinin, sodyum, karaciğer fonksiyon testleri (aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, INR), C-reaktif protein (CRP) değerleri not edilmiştir.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun, 21.02.2020 tarihinde aldığı 2020/2318 sayılı kararla onay alınmıştır.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 23.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verilmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

Normal dağılım göstermeyen incelemelerde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır; Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır.

Korelasyon analizinde bağımlı ve bağımsız değişkenler için Pearson ve Spearman testleri kullanılmıştır; istatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır.

Tedavi sonucunun (iyileşme/ölüm) tek değişkenli analizlerle incelenmesi sırasında yerine göre Ki-kare, Fisher Student t testi, ANOVA testi ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak tedavi sonucunu öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı yorumlanmıştır. Ek olarak, sağkalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapılmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren biribiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçilmiştir. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel

(Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatiksel olarak anlamlı yorumlanmıştır.

Laboratuvar testlerinin tedaviye yanıtını öngörmede tanısal karar verdirici  zellikleri *Receiver Operating Characteristics* (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde, Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatiksel olarak anlamlı yorumlanmıştır.



4.BULGULAR

Bu çalışmada Kasım 2005 ve Kasım 2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Onkoloji kliniklerinde takip edilmiş hepatoselüler kanser tanılı olgular incelenmiştir. Toplam 177 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası olarak hastanın ölümü ve hastaneye son başvuru tarihi kabul edilmiştir. Çalışmanın sonlandığı tarihte dosya kayıtları, hastane bilgisayar sisteminde ve merkezi nüfus idare sisteminden hastaların hayatta olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada genel sağkalım, ilk tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre gün olarak tanımlanmıştır. Ortalama genel sağkalım süresi 744 ± 79 (2-8395) gün olarak saptanmıştır.

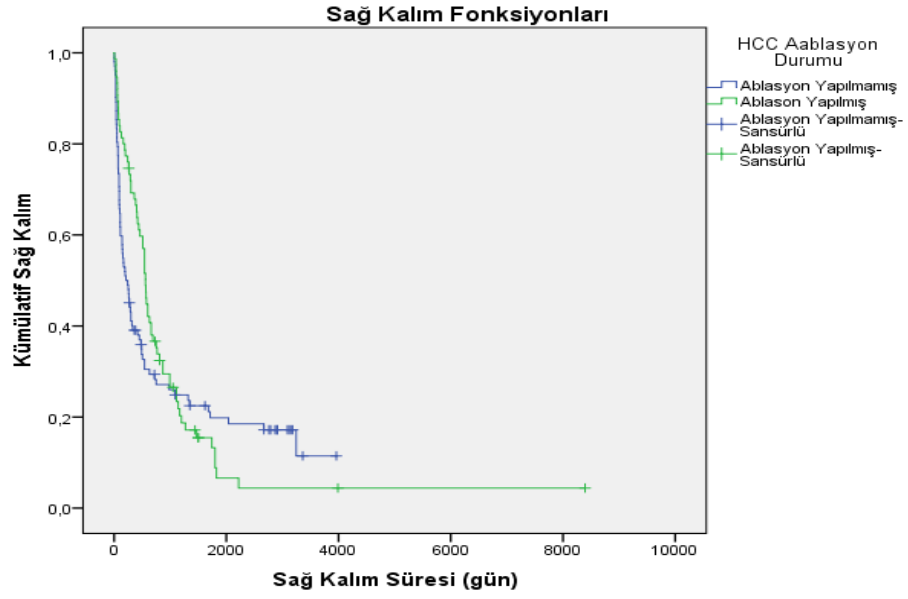
4.1. Hasta Verileri

4.1.1. Cinsiyet

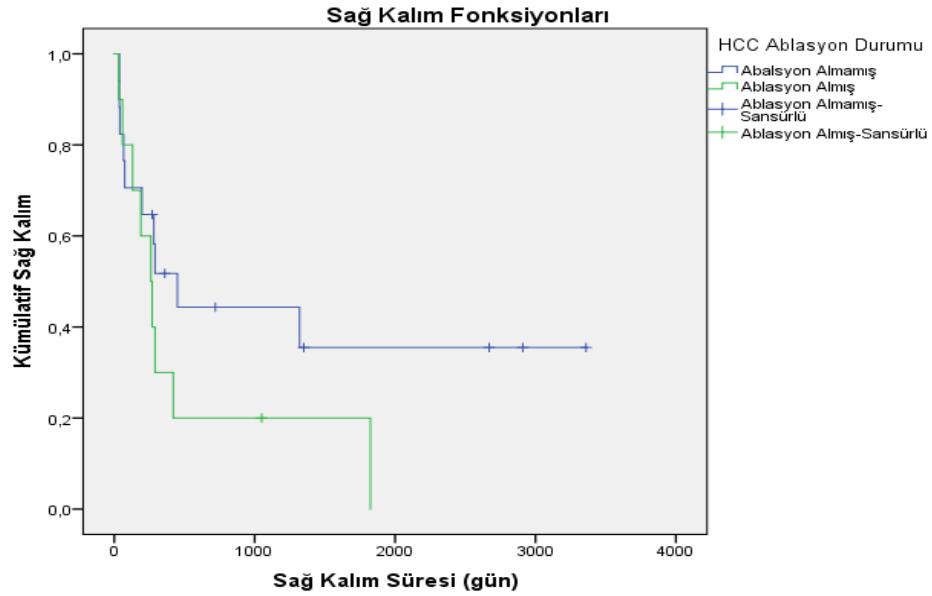
Çalışmamızda hastaların 27'si (%15,25) kadın, 150'si (%84,75) erkektir. Cinsiyete göre sağkalım süresi, kadınlarda 702 (32-3360) gün, erkeklerde 752 (2-8395) gün olarak bulunmuştur. Kadın hastalardan 10'una (%5,64) ablatif işlem uygulanırken, erkek hastaların 65'ine (%36,7) işlem yapılmıştır. İşlem yapılan kadınlarda sağkalım süresi 530 ± 220 gün iken erkeklerde sağkalım süresi 1091 ± 254 gün olarak saptanmıştır. Ablatif işlem yapılmayan hastalar olan kontrol grubunda ise kadınlarda sağkalım süresi 1406 ± 385 gün ve erkeklerde sağkalım süresi 820 ± 142 gün olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Cinsiyetlere göre istatize edilmiş ablasyon yapıp yapılmamasına göre yaşam süreleri

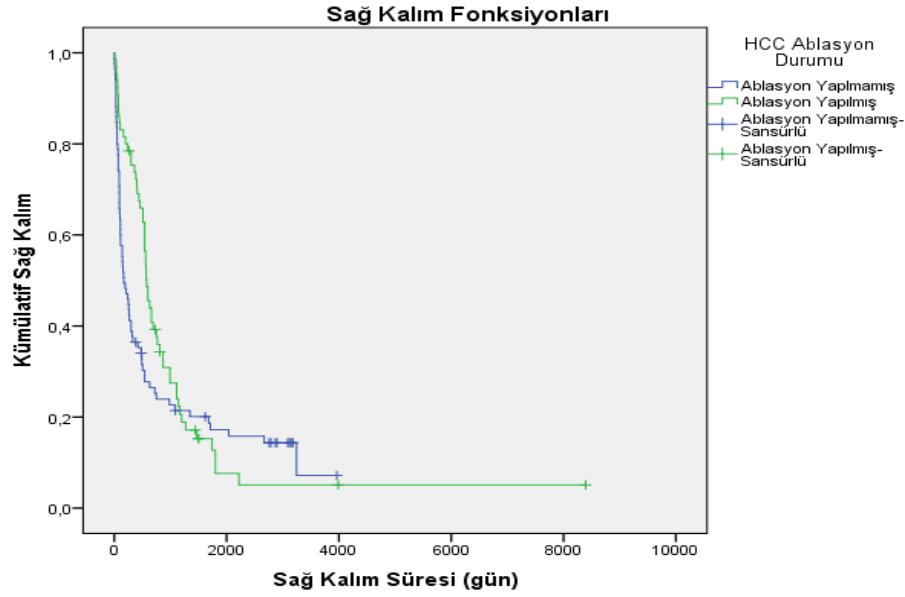
Cinsiyet		Hasta Sayısı	Sağkalım süreleri (gün)	P değeri
Kadın	Ablatif tedavi yapılan	10	530 ± 220	0,164
	Ablatif tedavi yapılmayan	17	1406 ± 385	
Erkek	Ablatif tedavi yapılan	65	1091 ± 254	0,120
	Ablatif tedavi yapılmayan	85	820 ± 142	
Toplam		177	1325 ± 216	0,325



Şekil 1. Kümülatif Sağkalım Ablasyon Yapılan ve Yapılmayanlarda



Şekil 2. Kadınlarda Kümülatif Genel Sağkalım Ablatif İşlem Yapılanlarda ve Yapılmayanlarda



Şekil 3. Erkeklerde Kümülatif Genel Sağkalım Ablatif İşlem Yapılanlarda Yapılmayanlarda

4.1.2. Yaş

Hastaların yaşları yıl olarak hesaplanmıştır. Ablasyon yapılmayan kontrol grubunda tanı anında minimum yaş 27 yıl, maksimum yaş 91 yıl, ortalama yaş $67,97 \pm 13,08$ yıldır. Ablasyon yapılan hasta grubunda tanı anında minimum yaş 41 yıl, maksimum yaş 95 yıl, ortalama yaş $71,85 \pm 10,02$ yıldır. Tüm hasta gruplarında tanı anında minimum yaş 27 yıl, maksimum yaş 95 yıl, ortalama yaş $69,62 \pm 12$ yıldır.

4.1.3 Siroz Varlığı

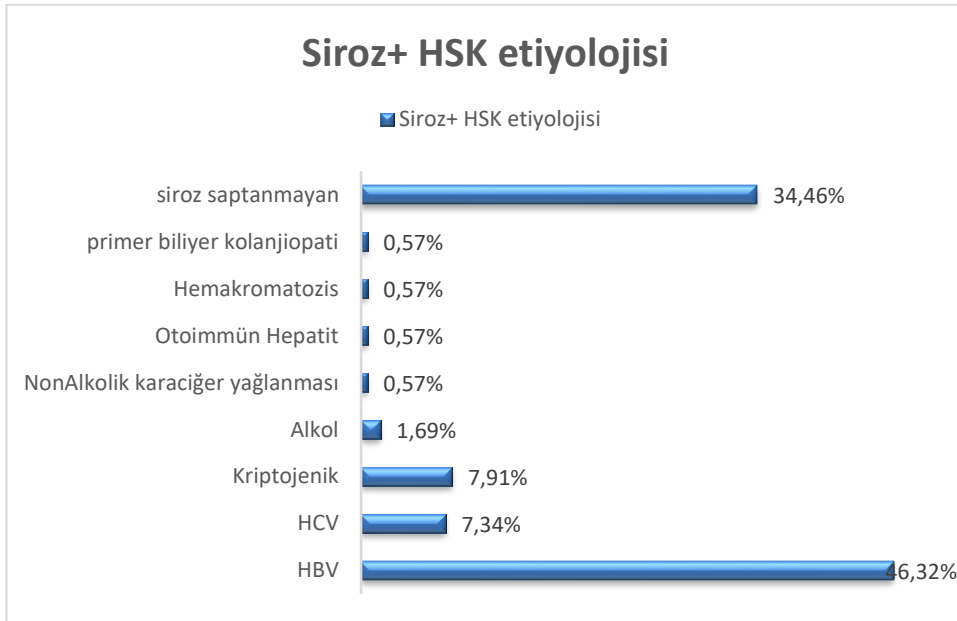
Ablasyon yapılan hasta grubunda 61 hastada (%81,3) ablasyon yapılmayan kontrol grubundan 55 hastada (%53,9) siroz saptanmıştır. Ablasyon yapılan 14 hastada (%18,7) ablasyon yapılmayan kontrol grubunda 47 hastada (%46,1) siroz saptanmamıştır.

Siroz saptanan hastalarda etiolojide viral hepatit en sık nedendir. Viral nedenlerin dağılımı; 82 hastada (%46,3) HBV, 13 hastada (%7,3) HCV'dir. Etiyolojik faktörü belirlenemeyen 14 hasta (%7,9) vardır. Alkole bağlı siroz tespit edilen 3 hasta (%1,69) vardır. Nonalkolik karaciğer yağlanmasına bağlı olduğu tespit edilen 1 hasta (%0,56), hemakromatozise bağlı olduğu tespit edilen 1 hasta (%0,56) primer biliyer

kolanjiopatisi tespit edilen 1 hasta (%0,56) ve otoimmün hepatite bağlı olduğu tespit edilen 1 hasta (%0,56) saptanmıştır.

Tablo 8. Siroz+ HSK etiyolojisinde rol alan faktörler

Etiyoloji	n (%)
HBV	82 (%46,32)
HCV	13 (%7,34)
Kriptojenik	14 (%7,91)
Alkol	3 (%1,69)
Nonalkolik Karaciğer Yağlanması	1 (%0,57)
Otoimmün Hepatit	1 (%0,57)
Hemakromatozis	1 (%0,57)
Primer Biliyer Kolanjiopati	1 (%0,57)
Siroz saptanmayan	61 (%34,46)



Şekil 4. Çalışmamızda karaciğer sirozu ve HSK etiyoloji ilişkisi yüzdeleri

Çalışmamıza alınan hastaların tümünün yaşam süresi ve sağkalım bilgisine ulaşılmıştır. Hastaların 148'i kaybedilmiş ve 29'u yaşamaktadır. Tüm hastaların ortalama yaşam süresi 1325 ± 216 gün olarak saptanmıştır.

4.1.4. CHILD skoru

Hastaların 116'sında (%65,53) karaciğer sirozu vardır; 116 hastanın da Child-Pugh sınıflaması yapılmıştır. Sirotik hastaların tanı anında 12'sinde (%6,77) Child A, 36'sında (%20,33) Child B, ve 68'inde (%38,41) Child C olarak sınıflandırılmıştır.

Child A hastalarda ortalama tahmini sağkalım 1167 ± 359 gün, Child B hastalarda 1896 ± 571 gün ve Child C hastalarda 646 ± 103 gün olarak saptanmıştır.

Sirotik hastalarda Child A sınıfı hastalarla Child C sınıfı hastalar sağkalım süreleri açısından sınıflandırılmıştır ve anlamlı fark bulunamamıştır. Child A sınıfı hastalarda ortalama tahmini sağkalım 1167 ± 359 gün ve Child C sınıfı hastalarda $645,8 \pm 103,3$ olarak saptanmıştır; $p = 0,149$.

Tablo 9. Child-Turcotte-Pugh sınıflamasına göre tahmini sağkalım

CHILD SINIFI	ABLATİF TEDAVİ DURUMU	HASTA SAYISI	TAHMINİ SAĞKALIM SÜRESİ+STD HATA(GÜN)	P
A	HAYIR	5	792 ± 312	0,312
	EVET	7	1597 ± 580	
	TOPLAMDA	12	1167 ± 359	
B	HAYIR	15	898 ± 347	
	EVET	21	1465 ± 651	
	TOPLAMDA	36	1896 ± 571	
C	HAYIR	35	651 ± 170	
	EVET	33	621 ± 104	
	TOPLAMDA	68	646 ± 103	

Çalışmamıza alınan hastaların siroz süreleri hastane otomasyon sisteminden siroz başlangıç tarihi veya hastaneye başvuru anında sirozu olup olmadığı göz önüne alınarak ölümüne kadar veya hastaneye son başvuru tarihi dikkate alınarak hesaplanmıştır. En düşük siroz süresi 1 aydan düşük olanlar 0 ay olarak kabul edilmiştir. En yüksek siroz süresi 156 ay olarak hesaplanmıştır. Ablatif işlem

yapılanlarda siroz süresi ortalama $28,85 \pm 3,64$ ay olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise siroz süresi ortalama $9,25 \pm 2$ ay olarak hesaplanmıştır. ($p < 0,001$)

4.1.5. MELD Skoru

Hastaların MELD değerleri hesaplanmıştır. Hastalarda en düşük MELD skoru 6 iken en yüksek MELD skoru 50 ve ortalama MELD skoru 23 hesaplanmıştır. Ablasyon yapılan hastalarda, en düşük MELD skoru 6, en yüksek MELD Skoru 50 ve ortalama MELD skoru 20 hesaplanmıştır. MELD skoru ile ortalama tahmini sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p = 0,018$).

4.1.6. CTP Skoru

Hastaların CTP skoru hesaplanmıştır. Ortanca CTP skoru 10 olarak hesaplanmıştır. Ablatif tedavi yapılan hastalarda ortalama CTP skoru 9 yapılmayanlarda 11 saptanmıştır. ($p = 0,075$)

4.1.7. Portal Ven Trombozu

Hastaların 56'sında (%31,6) tanı anında portal ven trombozu vardır; 121'inde (%68,4) ise yoktur. İşlem yapılan hasta grubunda ($n=75$) 22 hastada (%29,3) portal ven trombozu varken, kontrol grubunda ($n=102$) 34 hastada (%33,3) portal ven trombozu vardır. Portal ven trombozunun hem ablasyon grubunda hem de kontrol grubunda sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır.

4.1.8. Assit Varlığı

Çalışmamıza alınan tüm hastaların 98'inde (%55,3) assit varlığı görüntülemelerle ve/veya klinikle saptanmıştır. İşlem yapılan hastalardan 9'u (%12) hafif assit, 1'i (%1,3) orta derece assit, 34'ünde (%45,3) “*tense*” gergin assit saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 10 hastada (%9,8) hafif assit, 2 hastada (%2) orta derece assit ve 42 hastada (%41,2) ise “*tense*” gergin assit saptanmıştır.

4.1.9. Özofagusta Varis Varlığı

Tüm hastaların 77'sinde (%43,5) özofagusta varis saptanmıştır. 42 (%23,7) hastada ise üst gastrointestinal sistem endoskopi raporlarına ulaşamadığı için özofagusta varis varlığı belirlenememiştir. İşlem yapılan hastaların varisleri AASLD kılavuzlarına göre 24 hastada (%32) Grade 1, 15 hastada (%20) Grade 2 ve 5 hastada (%6,7) Grade 3 özofagus varisleri saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 17 hastada (%16,7) Grade 1, 12 hastada (%11,8) Grade 2 ve 4 hastada (%3,8) Grade 3 varisler saptanmıştır.

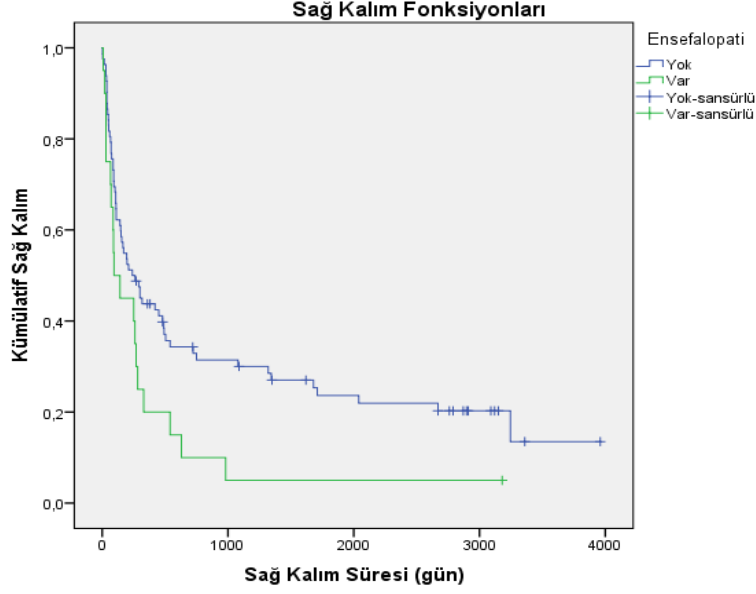
4.1.10. Hepatorenal Sendrom Varlığı

Çalışmamıza alınan tüm HSK tanılı hastaların 42'sinde (%23,7) takipleri sırasında hepatorenal sendrom gelişmiştir. Ablatif tedavi yapılan hastaların 10'u (%13,3) hepatorenal sendrom tip 2 iken, 1'i hepatorenal sendrom tip 1'dir. Kontrol grubunda ise 26 hasta (%25,5) hepatorenal sendrom tip 1 iken, 5 hasta (%4,9) hepatorenal sendrom tip 2'dir.

4.1.11. Hepatik Ensefalopati Varlığı

Tüm hastaların 36'sında (%20,3) takipleri sırasında hepatik ensefalopati gelişmiştir. İşlem yapılan (n=75) hastalarda 16 hastada (%21,3) ve kontrol grubunda (n=102) 20 hastada (%19,6) hepatik ensefalopati gelişmiştir.

Kontrol grubunda hepatik ensefalopati varlığının ablasyon grubuna göre sağkalım süresini azalttığı saptanmıştır. Genel sağkalım süresi hepatik ensefalopatisi olan kontrol grubunda 369 ± 153 gün olarak saptanırken, ensefalopatisi olmayan grupta 1076 ± 169 gün olarak saptanmıştır ($p = 0,027$).



Şekil 5. Kontrol Grubunda Ensefalopati Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

4.1.12. Splenomegali

Tüm hastaların dalak boyutu yapılan USG’de tek boyut olarak not edilmiştir. En küçük dalak ölçümü 11 cm, en büyük dalak ölçümü 20 cm olarak not edilmiştir. Ortalama dalak büyüklüğü $12,65 \pm 2,38$ cm olarak hesaplanmıştır. Ablasyon grubunda ortalama dalak büyüklüğü $13,05 \pm 2,55$; kontrol grubunda ise $12,35 \pm 2,21$ olarak hesaplanmıştır. ($p = 0,053$)

4.2. Tümöre Ait Veriler

4.2.1. Hepatoselüler Kanser Tanısı

HSK tanısı konulan 177 hastadan 55’i (%31,07) biyopsi yapılmaksızın sadece radyolojik görüntülemeyle, 30 hasta (%16,94) görüntüleme olarak desteklemeksizin sadece biyopsi ve patolojiyle ve 92 hasta (%51,99) hem radyolojik görüntülemeyle hem de biyopsi yapılarak patolojiyle tanı almıştır.

4.2.2 Tümör Kitle Sayısı

HSK olan hastalarda tümör kitle sayıları not edilmiştir. Çalışmamıza alınan hastalarda en az 1 en fazla 6 adet kitle tespit edilmiştir. Ortanca 1 olarak hesaplanmıştır. Ablatif işlem yapılanlarda en az 1 en fazla 5 kitle tespit edilmiştir.

Ortanca 1 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise en az 1 en fazla 6 kitle saptanmıştır. Ortanca 2 olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$)

4.2.3. Tümör Çapı

Çalışmaya alınan 177 hastadan 175'inde kitle çapı hakkında verilere ulaşılabilmektedir. Minimum kitle çapı 11 mm, maksimum kitle çapı 250 mm olarak tespit edilmiştir. Ortalama $75,42 \pm 3,35$ mm olarak hesaplanmıştır. Ablatif işlem yapılanlarda minimum kitle çapı 12 mm ve maksimum kitle çapı 160 mm olarak ortalaması $58,73 \pm 4,26$ mm olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda minimum kitle çapı 11 mm, maksimum kitle çapı 250 mm olarak hesaplanmıştır. Ortalama değer $87,93 \pm 4,55$ mm'dir. ($p < 0,001$)

4.2.4. Tümörün Vasküler İnvazyonu ve Ekstrahepatik Yayılımı

HSK tanısı konulan 177 hastanın 22'sinde (%12,42) tümörün vasküler invazyonu saptanmıştır. Hastaların 155'de (%87,58) vasküler invazyon saptanmamıştır. Ablatif tedavi uygulanan 75 hastadan 6'sında (%8) vasküler invazyon varken, işlem yapılmayan kontrol grubunda 16 (%15,7) hastada vasküler invazyon vardır.

Tüm 177 hastanın 17'sinde (%9,6) ekstrahepatik yayılım bulunurken 160 hastada (%90,4) ekstrahepatik yayılım saptanmamıştır. Ablatif tedavi uygulanan çalışma grubunda 5 hastada (%6,7) ekstrahepatik yayılım saptanırken, işlem yapılmayan kontrol grubunda 12 hastada ise (%11,8) ekstrahepatik yayılım saptanmıştır.

4.2.5. Tümörün TNM Sınıflaması

Girişimsel radyolojik işlem uygulanan 75 hastadan 7 hasta (%9,3) T1a evresinde, 31 hasta (%41,3) T1b evresinde, 12 hasta (%16) T2 evresinde, 18 hasta (%24) T3 evresinde, 7 hasta T4 evresinde (%9,3) saptanmıştır.

İşlem uygulanan 75 hastadan 21'de (%28) lenf nodu metastazı saptanırken (N1) 46 hastada (%61,3) lenf nodu metastazı saptanmamıştır (N0). 8 hastada (%10,7) lenf nodları değerlendirilememiştir.

Bu işlem uygulanan 75 hastadan 17'sinde (%22,7) uzak metastaz saptanırken, 58'inde (%77,3) uzak metastaz saptanmamıştır.

Tablo 10. İşlem yapılan 75 hastanın TNM evrelemeleri

	n (%)
Evre 1a	4 (%5,3)
Evre 1b	20 (%26,7)
Evre 2	5 (%6,7)
Evre 3a	11 (%14,7)
Evre 3b	2 (%2,7)
Evre 4a	14 (%18,7)
Evre 4b	19 (%25,3)
Toplam	75 (%100)

Ablatif işlem uygulanmayan kontrol grubunda ise 102 hastanın 3'ü (%2,9) T1a evresinde, 28 hasta (%27,5) T1b evresinde, 10 hasta (%9,8) T2 evresinde, 37 hasta (%36,3) T3 evresinde, 24 hasta (%23,5) T4 evresinde saptanmıştır.

Yine kontrol grubunda 102 hastanın 34'ünde (%33,3) lenf nodu metastazı saptanırken 28 hastada (%27,5) lenf nodu metastazı saptanamamıştır. 40 hastada (%39,2) lenf nodları değerlendirilememiştir.

Bu 102 hastanın 38'inde (%37,3) uzak metastaz saptanırken 64 hastada (%62,7) uzak metastaz saptanmamıştır.

Tablo 11. Kontrol grubunun TNM evrelemeleri

	n (%)
Evre 1a	3 (%2,9)
Evre 1b	20 (%19,6)
Evre 2	6 (%5,9)
Evre 3a	16 (%15,7)
Evre 3b	5 (%4,9)
Evre 4a	14 (%13,7)
Evre 4b	38 (%37,3)
Toplam	102 (%100)

4.2.6. Tümörün OKUDA Evrelemesi

Okuda evreleme sistemi Evre 1-2-3 olarak ayrılır. Ablatif tedavi yapılan 75 hastadan 15'i (%20) Evre 1 Okuda, 38'i (%50,7) Evre 2 Okuda, 22'si (%29,3) Evre 3 Okuda olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda 102 hastadan 13'ü (%12,7) Evre 1 Okuda, 49'u (%48) Evre 2 Okuda, 40'ı (%39,2) Evre 3 Okuda olarak saptanmıştır.

4.2.7 HSK CLIP Skoru

HSK hastalarının Child skoruna, AFP değerine, tümör morfolojisine, portal ven trombozu olup olmasına göre sınıflandırılmıştır. CLIP skoru 0 ile 6 arasında değişmektedir. Ortanca değeri 3 saptanmıştır. ($p = 0,509$)

4.3. Laboratuvar değerleri

4.3.1. Koagölasyon

Çalışmaya alınan hastalarda INR en yüksek 11,83, en düşük 0,63 ve ortalama 1,80 saptanmıştır. INR değerlerinin hem ablasyon hem de kontrol grubunda sağkalım üzerine etkisi saptanmıştır. (p=0,049)

4.3.2. Biyokimya

Çalışmaya alınan tüm hastaların kreatinin, albümin, total bilirübin, direk bilirübin, AST, ALT, Sodyum (Na), ALP, GGT, CRP değerlerinin ortalama $\pm$ standart hataları ve p değerleri Tablo 12’de özetlenmiştir

İstatistiksel olarak genel sağkalım ile ALP (p=0,027), GGT (p=0,012) düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 12. Laboratuvar Parametreleri

Parametreler	Ablatif tedavi grubu (n=75)	Kontrol grubu (n=102)	Total (n=177)	P
INR	2,03 $\pm$ 0,19	1,63 $\pm$ 0,08	1,80 $\pm$ 0,09	0,049
Kreatinin	1,29 $\pm$ 0,12	1,48 $\pm$ 0,10	1,4 $\pm$ 0,08	0,259
Albümin	2,91 $\pm$ 0,06	2,87 $\pm$ 0,06	2,89 $\pm$ 0,04	0,665
Total Bilirubin	6,5 $\pm$ 1,07	8,91 $\pm$ 1,07	7,89 $\pm$ 0,77	0,123
Direk Bilirubin	3,94 $\pm$ 0,69	5,74 $\pm$ 0,75	4,98 $\pm$ 0,52	0,091
WBC	10.504 $\pm$ 984	11.317 $\pm$ 765	10.973 $\pm$ 606	0,509
Nötrofil	8.138 $\pm$ 957	9.168 $\pm$ 729	8.731 $\pm$ 583	0,385
Lenfosit	1.357 $\pm$ 122	1.269 $\pm$ 80	1306 $\pm$ 69	0,532
Trombosit	157.721 $\pm$ 17.854	195.424 $\pm$ 12.188	179.448 $\pm$ 10.338	0,073
Hemoglobin	12,08 $\pm$ 0,9	11,37 $\pm$ 0,2	11,67 $\pm$ 0,4	0,366
Hematokrit	33,69 $\pm$ 0,8	34,27 $\pm$ 0,56	34,03 $\pm$ 0,46	0,542
AST	295,56 $\pm$ 93,61	382,25 $\pm$ 120	345,52 $\pm$ 79,46	0,591
ALT	84,38 $\pm$ 18,15	132,99 $\pm$ 35,26	112,39 $\pm$ 21,75	0,271
Na	134,26 $\pm$ 0,66	133,86 $\pm$ 0,66	134,03 $\pm$ 0,47	0,680
ALP	171,93 $\pm$ 14	226,19 $\pm$ 18,11	203,20 $\pm$ 12,13	0,027
GGT	120,67 $\pm$ 15,05	187,18 $\pm$ 19,51	158,99 $\pm$ 13,13	0,012
CRP	49,37 $\pm$ 6	55,12 $\pm$ 4,57	52,68 $\pm$ 3,65	0,439

4.3.3. Hemogram

Tüm hastaların hemoglobin, hematokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri tablo 12’de özetlenmiştir. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktur.

4.3.4. AFP Düzeyi

Çalışmamıza alınan tüm hastalarda AFP düzeyleri 0,8 ng/ml ile 176.846 ng/ml arasında ortalama 5.202 ± 1.471 ng/ml saptanmıştır. Ablatif tedavi yapılan hastalarda işlem öncesi AFP değerleri 0,8 ng/ml ile 36.300 ng/ml arasında ortalama 1.099 ± 563 ng/ml saptanmıştır. Ablatif tedavi sonrası AFP düzeyleri 0,7 ng/ml ile 36.300 ng/ml değerleri arasında ortalama 1.817 ± 764 ng/ml saptanmıştır ($p=0,197$). Ablatif tedavi yapılmayan kontrol grubunda ise çalışmaya alınma zamanındaki AFP değerleri 0,8 ng/ml ile 176.846 ng/ml arasında ortalama 8.234 ± 2.484 ng/ml saptanmıştır.

4.4 Tedavi

4.4.1 Tümöre Yapılan Ablatif Tedaviler

İşlem yapılan hastalar radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, etanol enjeksiyon işlemlerine göre sınıflandırılmıştır. 75 hastadan 38’ine (%50,7) radyofrekans ablasyon, 34’üne (%45,3) transarteriyel kemoembolizasyon, 3 (%4) hastaya da alkol enjeksiyonu yapılmıştır.

İşlem yapılan bir hastaya en az 1 kez en fazla 6 kez ablatif işlem yapılmıştır. İşlem yapılan her hastanın ortalama değeri 1 saptanmıştır.

Ablatif tedavi yapılanlarda ortalama tahmini sağkalım 1014 ± 225 gün olarak saptanırken kontrol grubunda 939 ± 143 gün olarak saptanmıştır. Ablasyon tedavilerinin sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır ($p=0,395$).

Yapılan işleme göre radyofrekans ablasyonda ortalama tahmini sağkalım 996 ± 187 gün, transarteriyel kemoembolizasyonda 838 ± 276 gün ve etanol enjeksiyonunda 520 ± 177 gün olarak saptanmıştır. ($p=0,203$)

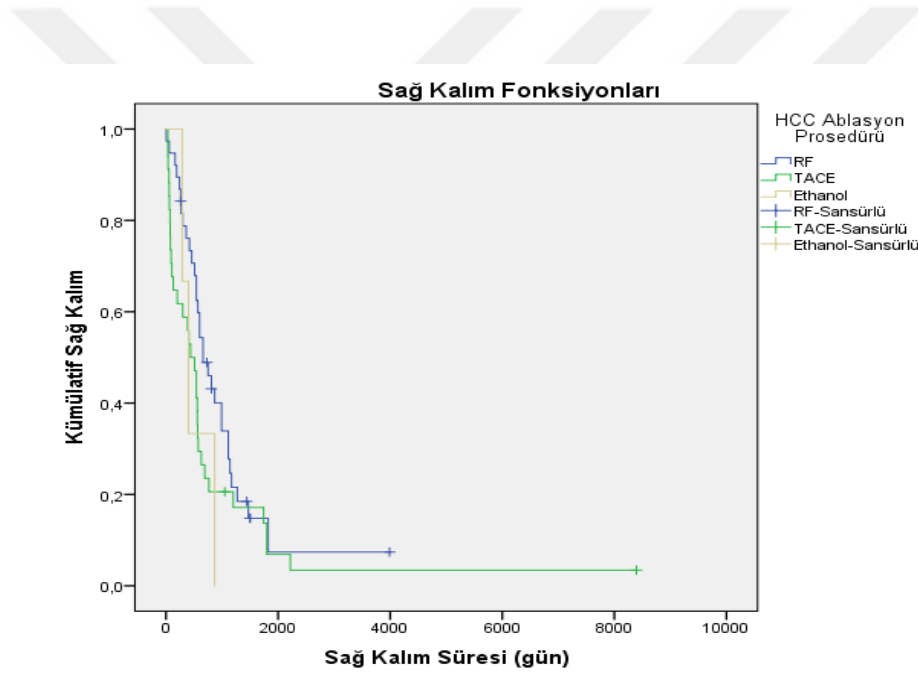
Çok değişkenli Cox regresyon analiziyle yapılan modellemede, HSK hastalarında ablatif tedavilerin sağkalıma bağımsız prediktif katkısının MELD skoru ve CHILD skoru ile birlikte değerlendirmesinde, tek başına MELD skorunun prediktif

katkısı saptanmasına karşın, ablatif tedavilerin CHILD skorundan daha anlamlı prediktif katkısı saptanmıştır; p değerleri 0,457 – 0,997. (Tablo 13)

Tablo 13. Ablatif tedavilerin sağkalıma farklı modellerde bağımsız prediktif katkısının “Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi” ile değerlendirilmesi (backward stepwise yöntemi)

	B	SE	Wald	P değeri	Exp(B) (95.0% CI)
HSK Ablasyon Durumu	0.147	0.198	0.552	0.457	1.159 (0.786 – 1.708)
MELD Skoru	0.022	0.009	6.650	0.010	1.022 (1.005 – 1.040)
CHILD Skoru	0.001	0.267	0.001	0.997	1.001 (0.593 – 1.690)

HSK; Hepatoselüler Kanser. **MELD**; model for end-stage liver disease. **CHILD**; Child-Turcot-Pugh. Model değişkenleri: HSK Ablasyon durumu, MELD ve CHILD skorları. Model 3. basamakta sonlanmıştır.



Şekil 6. İşleme Göre Sağkalım Oranları

4.4.2. Ablatif Tedavilerin Yanıt Değerlendirilmesi

Ablatif tedavi yapılan 75 hastanın 6. aydaki görüntülemelerine göre boyuttaki azalma kriter alınarak tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışmada, 6 (%8) hastada WHO/RECIST kriterlerine göre tam yanıt elde edilirken 26 (%34,7) hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir. Bunun yanı sıra, 43 hastada (%57,3) ise hiçbir yanıt elde edilememiştir; tekrarlayan ablatif tedaviler yapılmıştır.

Sadece 1 (%1,3) hastada işleme bağlı komplikasyon bildirilmiştir.

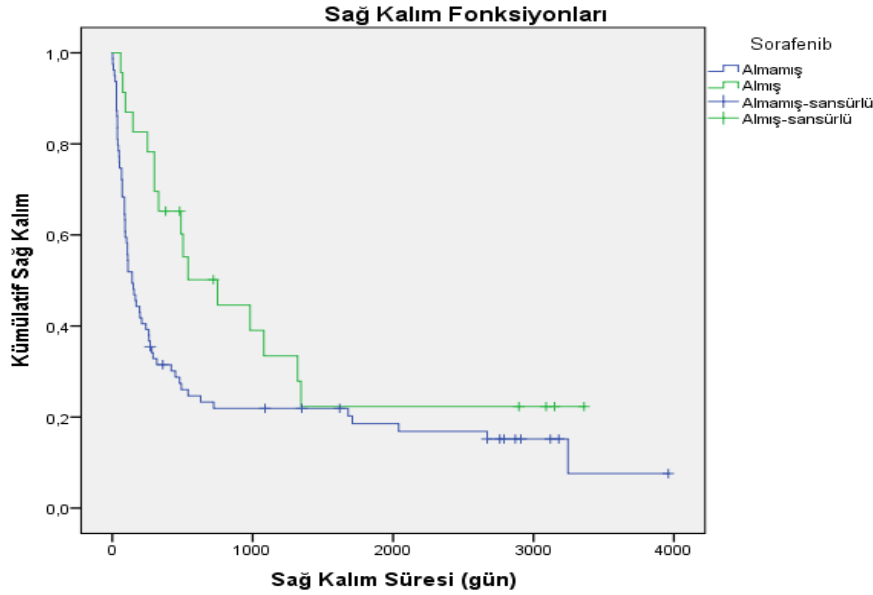
4.4.3. Sirotik Hastalarda Ablatif Tedavilerin Değerlendirilmesi

Karaciğer sirozu olan 116 hastanın 61'ine ablatif tedavi yapılmış ve tahmini ortalama sağkalım 1107 ± 282 gün, 55'ine ablatif tedavi yapılmamış ve tahmini ortalama sağkalım 721 ± 145 gün olarak saptanmıştır. Tüm sirotik hastalarda tahmini ortalama sağkalımı 1308 ± 240 gün olarak saptanmıştır ($p = 0,232$).

4.4.4 Sorafenib Tedavisi

Çalışmamıza alınan tüm hastaların 40'ı (%22,5) tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib tedavisi almıştır. İşlem yapılan grupta 17 hasta (%22,7) iken işlem yapılmayan kontrol grubunda 23 hasta (%22,5) sorafenib tedavisi almıştır.

Kontrol grubunda sorafenib kullananlarda daha uzun sağkalım oranları tespit edilmiştir. Sorafenib alanlarda tahmini ortalama sağkalım 1199 ± 227 gün iken almayanlarda tahmini ortalama sağkalım 806 ± 152 gün saptanmıştır ($p=0,022$).



Şekil 7. Kontrol Grubunda Sorafenib in Sağkalım Üzerine Etkisi

5. TARTIŞMA

Ülkemizde Halk Sağlığı Kurumu Kansere Savaş Daire Başkanlığınca yayınlanan 2015 yılı verilerinde HSK insidansı, erkeklerde yüzbinde 4,9 ve kadınlarda yüzbinde 1,6 olarak açıklanmıştır. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 5,5 saptanmıştır. Cinsiyet ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır. Bulgular daha önce ülkemizde yapılan çalışmalar ile uyumlu saptanmıştır [234].

Etiyolojik faktörlerin insidansı dünya genelinde farklılık göstermektedir. Alacacioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV %44 ve HCV %21,1 oranında [234] , Uzunalımoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HBV %56 ve HCV %22,3 oranında saptanmışlardır [235]. Şakar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalarının tamamında siroz mevcuttu ve viral etkenler tüm etiyojinin %76'sını oluşturmaktadır [236]. Çalışmamızda HSK etiyojisinde sırasıyla HBV+siroz %46,3, HCV+siroz %7,3, kriptojenik siroz %7,9, alkol+siroz %1,69, nonalkolik karaciğer yağlanması %0,5, otoimmün hepatit %0,5, primer biliyer kolanjiopati %0,5, hemakromatozis %0,5 ve nonsiroz hasta %34,4 oranında saptanmıştır. Genel olarak viral etkenler risk faktörleri olarak belirgindir ve sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermiştir. Çalışmamızda hasta verileri alındığında HSK etiyojisi homojen değildir. Uzunalımoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda alkolü etiyojik faktör olarak Türkiye'nin bazı bölgelerinde batıda %31,5, Güneydoğu Anadolu'da %13,2, Orta Anadolu'da %8,3 olarak saptanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise alkole bağlı HSK oranı %1,69 saptanmıştır. Çalışmalar arası farkın alkol kullanımının bölgesel ve sosyokültürel alışkanlıklara bağlı değişiminden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada HSK etiyojisinin homojen olmaması ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle özgeçmişe ait verilerin eksikliği nedeniyle genel sağkalım analizleri yapılamamıştır ancak daha önce yapılmış çalışmalardan bazılarında genel sağkalım ile HSK etiyojisi arasında anlamlı bulgu saptanmadığı bulunmuştur [234, 237].

Çalışmamızda ablatif tedavi alanlarda siroz süresi kontrol gruba göre daha uzun saptanmıştır; $28,85 \pm 3,64$ ay karşılık $9,25 \pm 2$ ay ($p < 0,001$). Bunun nedeni küratif tedavilere (rezeksiyon, karaciğer nakli vb) aday olamayan hastaların palyatif amaçlı ablatif tedavilere yönlendirilmesi olabileceği düşünülmüştür.

HSK'da prognostik faktörler olarak tümörün boyutu, nodüllerin sayısı, metastaz varlığı, karaciğerin fonksiyonel durumu (Child Pugh skoru, bilirubin, albümin, portal hipertansiyon ve assit) ve genel sağlık durumudur.

Karaciğer fonksiyonel durumu için Child Pugh skorlama sistemi kullanılmaktadır. Sang ve arkadaşlarının çalışmasında Child A grubun 5 yıllık sağkalım oranları Child B ve C gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olup ($p<0,01$) Child C hastaların hepsi 5 yıllık sürede kaybedilmiştir [238]. Kirchner ve arkadaşlarının çalışmasında ise Child evresi ile sağkalım arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$) [239]. Çalışmamızda ise ortalama sağkalım süresi Child A hastalarda 1167 ± 359 gün, Child B hastalarda 1896 ± 571 gün, Child C hastalarda 646 ± 103 gün olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatürle benzer niteliktedir ve dekompanseasyonla birlikte sağkalımın kısaldığı gözlenmektedir.

Çalışmamızda MELD skoru yüksekliği ile ortalama tahmini sağkalım arasında ilişki saptanmıştır ($p=0,018$). Zaten bu sonuç beklenen bir durumdur. MELD skoru arttıkça sirozun dekompanseasyon bulguları artacak ve mortalite artacaktır.

Literatürde vakaların %10-15'inde tanı sırasında ekstrahepatik yayılım saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 177 hastanın 17'sinde (%9,6) ekstrahepatik yayılım saptanmıştır ve literatürle benzer bulunmuştur.

Schöniger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PVT varlığının yaşam süresini kısalttığı saptanmıştır ($p<0,001$) [240]. Bizim çalışmamızda ise hastaların 56'sında (%31,6) tanı anında portal ven trombozu vardır, 121'inde (%68,4) ise yoktur. Çalışmamızda hem ablasyon grubunda hem de kontrol grubunda portal ven trombozunun sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastalarda en az 1 en fazla 6 kitle tespit edilmiştir; ortalama 1 hesaplanmıştır. Ablatif işlem yapılanlarda en az 1 en fazla 5 kitle tespit edilmiştir; ortalama 1 hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise en az 1 en fazla 6 kitle saptanmıştır; ortalama 2 hesaplanmıştır ($p<0,001$). Alanlı ve arkadaşlarının çalışmasında tek nodülü olanlara kıyasla birden çok nodüle sahip olanların sağkalım süresi daha kısa saptanmıştır [241]. Aynı şekilde bazı çalışmalarda tümör sayısı ile genel sağkalım arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır [242]. Çalışmamızda ablatif tedavi grubu

heterojen dağılımlı ve kısıtlı sayıda olduğundan nodül sayısı ile ilgili istatistiksel analiz ve yorum yapılamamıştır.

Tümör çapı ile prognoz arasındaki çalışmalarda Ekinci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda toplam tümör çapının 50 mm'ye eşit ve yüksek olması ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Kirchner ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda ise tek değişkenli analizlerde tümör çapı 30 mm ve üzerinde olması genel sağkalım ile anlamlı ilişki saptanmış ($p=0,001$) ama çok değişkenli analizler sonucunda bağımsız risk faktörü olarak tespit edilememiştir ($p=0,327$). Benzer şekilde çalışmamızda ablatif tedavi grubu heterojen dağılımlı ve kısıtlı sayıda olduğundan tümör çapıyla ilgili istatistiksel analiz ve yorum yapılamamıştır.

AFP düzeyleri, HSK için risk grubundaki hastaların takibi amaçlı kullanılmaktadır [243]. Soresi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AFP'nin HSK tanısında değerinin zayıf olduğunu saptamışlardır [244]. Alacacıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hastaların %39'unda AFP < 20 ng/ml, %30'u 21-400 ng/ml, %21,7 si >400 ng/ml olup AFP düzeyinin prognoz üzerine etkili bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir ($p=0,02$) [234]. Schöniger ve arkadaşları da AFP değerinin prognoz üzerine etkili olduğunu saptamışlardır [240]. Çalışmamızda ablatif tedavi grubunun hem kontrol grubuyla hem de preablatif ve postablatif AFP değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısıyla girişimsel tedavi sürecinde tedaviye yanıt ve takipte AFP düzeyleri güvenilir değildir.

HSK'da laboratuvar incelemesi spesifik değildir. Trombosit sayısında düşüklük, albümin değerlerinde düşüklük, hemoglobin değerlerinde düşüklük ve bilirubin değerlerinde yükseklik olabilir. Volüm yüklenmesi ve diüretik kullanımına bağlı elektrolit bozuklukları olabilir. Aminotransferazlar, alkalen fosfataz ve gamaglutamil transpeptidaz düzeyleri spesifik değildir [245]. HSK hastalarının büyük çoğunluğu sirotik zeminde geliştiğinden ve dolayısıyla karaciğer rezerviyle ilişkili olduğundan ablatif tedavi aşamasında karşılaştırmanın güvenilir olmayacağı beklenmektedir. Çalışmamızda da ablatif tedavi ve kontrol grupları arasında karaciğer fonksiyon testleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

HSK konusunda hastaların laboratuvar değerleri ile ilgili daha önce birçok çalışmalar yapılmıştır. Alanlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağkalım için albümin düzeyleri ile negatif korelasyon saptanırken AST ve total bilirubin düzeyleri ile pozitif korelasyon tespit edilmiş ($p=0,03$) [241]. Finkelmeir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise $Hb \leq 13$ g/dl olması mortaliteyi artırdığı ($p=0,003$), MCV düzeyinin ise anlamsız olduğu saptanmıştır ($p=0,898$) [246]. Saito ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise INR düzeyleri ile prognoz düzeyleri arasında ilişki saptamışlardır. ($p=0,003$) [247]. Margetts ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise nötrofil sayısı ile ortalama sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. ($p<0,001$) [248]. Kim ve arkadaşları ise yüksek ALT ve AST düzeyleri ile mortalite arasında ilişki tespit etmişlerdir [249].

Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak genel sağkalım ile ALP ($p=0,027$), GGT ($p=0,012$) düzeyleri ve INR ($p=0,049$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ALP ve GGT değerlerinin ablatif tedavi grubunda daha düşük olması tedaviye yanıt olarak tümör involüsyonuna sekonder kolestaz tablosunun gerilemesi lehinde yorumlanmıştır. INR değerinin ablatif tedavi grubunda daha yüksek olması zaten bu grubun palyatif tedaviye yönlendirilen yani kontrol grubuna göre karaciğer rezervi daha yetersiz olan grup olması veya işlem sonrası gelişen nekroz ve iskemiye sekonder karaciğer dekompanseasyonunda artmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür.

HSK’da tedavi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Saito ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 5 yıl içinde sağkalım Radyofrekans ablasyonda %70,8, Transarteriyel kemoembolizasyonda %44,6, perkutan alkol enjeksiyonunda %43,2, cerrahi rezeksiyonda %89,3 olarak tespit edilmiştir [247]. Alacacioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hastaların %14’üne küratif tedavi olarak cerrahi rezeksiyon, %50,2’sine nonküratif tedavi (RF, TAKE, Alkol enjeksiyonu, Kemoterapi) uygulanmış %35,7’sine tedavi verilmemiştir. Hastalardan tedavi alanların almayanlara göre sağkalım sürelerinin daha iyi olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$) [234]. Sang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda erken evre cerrahi rezeksiyonun ablatif tedavilere göre prognoz açısından daha iyi olduğunu saptamışlardır [238]. Alanlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %34’ne tedavi verilmemiş, %41,5’u kemoterapi almış, %15’ine lokal tedavi, %8,8’ne cerrahi işlem yapılmıştır. 1 yıllık sağkalım oranları tedavisiz takipte %33,5, kemoterapi

alanlarda %19,2, lokal işlem yapılanlarda %55,7, cerrahi yapılanlarda %62,5 olup cerrahi ve lokal tedavi alanlarda prognoz diğerlerine daha iyi olduğu tespit edilmiştir (p=0,001) [241].

Çalışmamızda 177 hastanın 75'ine (%42,3) ablatif işlem yapılmıştır. Bu 75 hastanında 38'ine (%50,7) radyofrekans ablasyon, 34'üne (%45,3) transarteriyel kemoembolizasyon, 3 (%4) hastaya da alkol enjeksiyonu yapılmıştır. Ablatif tedavi yapılanlarda ortalama tahmini sağkalım 1014 $\pm$ 225 gün olarak saptanırken kontrol grubunda 939 $\pm$ 143 gün olarak saptanmıştır. Ablasyon tedavilerinin sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır (p=0,395). Yapılan işleme göre radyofrekans ablasyonda ortalama tahmini sağkalım 996 $\pm$ 187 gün, transarteriyel kemoembolizasyonda 838 $\pm$ 276 gün ve etanol enjeksiyonunda 520 $\pm$ 177 gün olarak saptanmıştır. (p=0,203)

Çalışmamıza alınan tüm hastaların 40'ı (%22,5) tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib tedavisi almıştır. İşlem yapılan grupta 17 hasta (%22,7) iken işlem yapılmayan kontrol grubunda 23 hasta (%22,5) sorafenib tedavisi almıştır. Kontrol grubunda sorafenib kullananlarda daha uzun sağkalım oranları olduğu tespit edilmiştir. Sorafenib alanlarda tahmini ortalama sağkalım 1199 $\pm$ 227 gün iken almayanlarda tahmini ortalama sağkalım 806 $\pm$ 152 gün olarak saptanmıştır (p=0,022). Ablasyon yapılmayan veya kontrendikasyonu olan HSK hastalarında sağkalım açısından engel bir durum yoksa sorafenib verilmesi faydalı görülmektedir. Çalışmamızda muhtemelen BCLC ileri evre (Evre C) hastalar çoğunlukta olduğundan sorafenibin sağkalım bakımından faydalı olduğu saptanmıştır. Ablatif işlem yapılan hastalarda sorafenibin etkisinin azalması, karaciğerde kitleye bağlı kan akımının azalması ve sonuç olarak sorafenibin biyoyararlanımının azalması lehinde yorumlanmıştır. Öte yandan, birkaç randomize çalışmada, tek başına TAKE'ye karşı TAKE'ye sorafenib ilavesinin sağkalıma faydasının olmadığı gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın Konya ilinde 13 yıllık süreçte hastanemize başvuran HSK hastalarının geriye dönük taranmasında ulusal literatüre katkısı olacağına inanıyoruz. Hasta takiplerimizin iyi olmasına rağmen ablatif işlem yapılan hastanın daha özenli seçilmesinin sağkalıma önemli yararı olacaktır.

Sonuç olarak ablatif tedavi uygulanan grubun heterojen olmasına rağmen (alkol enjeksiyon yapılan grup oldukça az) ablatif tedavilerin sağkalıma katkısının olmadığını gördük. Kontrol grubuna göre çalışma grubunun az olması ve heterojen olması nedeniyle sağkalım açısından daha fazla sayıda hastayla tedavi grubu hastasıyla ileri analiz yapılması uygun olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
2. El-Serag, H.B. and F. Kanwal, *Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go?* Hepatology, 2014. **60**(5): p. 1767-75.
3. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
4. El-Serag, H.B. and A.C. Mason, *Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States*. N Engl J Med, 1999. **340**(10): p. 745-50.
5. Akinyemiju, T., et al., *The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015*. JAMA Oncol, 2017. **3**(12): p. 1683-1691.
6. Davila, J.A., et al., *Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. 1372-80.
7. Bralet, M.P., et al., *Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases*. Hepatology, 2000. **32**(2): p. 200-4.
8. SINGAL, A., et al., *Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. 2009. **30**(1): p. 37-47.
9. Lok, A.S., et al., *Des- γ -carboxy prothrombin and α -fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma*. 2010. **138**(2): p. 493-502.
10. Wang, H., et al., *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. 2016. **388**(10053): p. 1459-1544.
11. Ryerson, A.B., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer*. Cancer, 2016. **122**(9): p. 1312-37.
12. MunozN and BoschX, *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. In: *In: Neoplasms of the Liver, in Primary Liver Cancer in Japan*, O. K and I. KG, Editors. 1989, Springer, Tokyo. p. 3.
13. ParkinDM, *Cancer Incidence in five continents: IARC scientific publications* Vol. volume VIII 2002 Lyon: IARC Press.
14. Skolnick, A.A., *Armed with epidemiologic research, China launches programs to prevent liver cancer*. Jama, 1996. **276**(18): p. 1458-9.
15. Tanaka, H., et al., *Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003*. Ann Intern Med, 2008. **148**(11): p. 820-6.
16. El-Serag, H.B., et al., *The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update*. Ann Intern Med, 2003. **139**(10): p. 817-23.

17. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S27-34.
18. OkudaK, *Epidemiology of primary liver cancer*, in *Primary Liver Cancer in Japan*, T. T, Editor. Tokyo 1992, Springer-Verlag. p. 3.
19. Naugler, W.E., et al., *Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production*. Science, 2007. **317**(5834): p. 121-4.
20. Beasley, R.P., et al., *Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan*. Lancet, 1981. **2**(8256): p. 1129-33.
21. Colombo, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1991. **325**(10): p. 675-80.
22. Prates, M.D. and F.O. Torres, *A cancer survey in Lourenco Marques, Portuguese East Africa*. J Natl Cancer Inst, 1965. **35**(5): p. 729-57.
23. Pham, C., et al., *Striking Racial/Ethnic Disparities in Liver Cancer Incidence Rates and Temporal Trends in California, 1988-2012*. J Natl Cancer Inst, 2018. **110**(11): p. 1259-1269.
24. Wong, R. and D.A. Corley, *Racial and ethnic variations in hepatocellular carcinoma incidence within the United States*. Am J Med, 2008. **121**(6): p. 525-31.
25. Maucort-Boulch, D., et al., *Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide*. Int J Cancer, 2018. **142**(12): p. 2471-2477.
26. Yang, J.D., et al., *Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(7): p. 617-23.e1.
27. Tsukuma, H., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease*. N Engl J Med, 1993. **328**(25): p. 1797-801.
28. Yu, M.W. and C.J. Chen, *Hepatitis B and C viruses in the development of hepatocellular carcinoma*. Crit Rev Oncol Hematol, 1994. **17**(2): p. 71-91.
29. Chen, J.D., et al., *Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death*. Gastroenterology, 2010. **138**(5): p. 1747-54.
30. Beasley, R.P., *Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1988. **61**(10): p. 1942-56.
31. Chen, C.J., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. Jama, 2006. **295**(1): p. 65-73.
32. Chen, C.F., et al., *Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2011. **141**(4): p. 1240-8, 1248.e1-2.
33. Tseng, T.C., et al., *High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load*. Gastroenterology, 2012. **142**(5): p. 1140-1149.e3; quiz e13-4.
34. Yang, H.I., et al., *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 168-74.
35. Simonetti, J., et al., *Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus*. Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1531-7.
36. Yuen, M.F., et al., *HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1192-9.

37. Sung, J.J., et al., *Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **28**(9): p. 1067-77.
38. Papatheodoridis, G.V., et al., *Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review*. *J Hepatol*, 2010. **53**(2): p. 348-56.
39. Shen, Y.C., et al., *A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression*. *Oncology*, 2012. **82**(5): p. 275-89.
40. Huang, Y.T., et al., *Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(27): p. 3643-50.
41. Yuen, M.F., et al., *Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B*. *J Hepatol*, 2009. **50**(1): p. 80-8.
42. Yang, H.I., et al., *Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(16): p. 1134-43.
43. Benvegnu, L., et al., *Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study*. *Cancer*, 1994. **74**(9): p. 2442-8.
44. Huang YT, Y.H., Jen CL, et al *Suppression of hepatitis B virus replication by hepatitis C virus: combined effects on risk of hepatocellular carcinoma*, in *56th Annual Meeting of the*. 2005, Hepatology.
45. Fattovich, G., et al., *Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep)*. *Gut*, 2000. **46**(3): p. 420-6.
46. Ji, J., K. Sundquist, and J. Sundquist, *A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(10): p. 790-2.
47. Loomba, R., et al., *Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(12): p. 1636-45.e1-3.
48. Lin, C.W., et al., *Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis*. *J Hepatol*, 2013. **58**(4): p. 730-5.
49. Yang, J.D., et al., *Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011. **9**(1): p. 64-70.
50. Liu, S., et al., *Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(15): p. 1066-82.
51. Li, Q., et al., *ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B*. *PLoS One*, 2012. **7**(1): p. e29928.
52. Borresen, M.L., et al., *Hepatocellular carcinoma and other liver disease among Greenlanders chronically infected with hepatitis B virus: a population-based study*. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(22): p. 1676-85.

53. Mahale, P., et al., *Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study*. Cancer, 2017. **123**(7): p. 1202-1211.
54. Omland, L.H., et al., *Liver cancer and non-Hodgkin lymphoma in hepatitis C virus-infected patients: results from the DANVIR cohort study*. Int J Cancer, 2012. **130**(10): p. 2310-7.
55. Lok, A.S., et al., *Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(1): p. 138-48.
56. Lewis, S., et al., *Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(6): p. W610-6.
57. Hoshida, Y., et al., *Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis*. Gastroenterology, 2013. **144**(5): p. 1024-30.
58. Budhu, A. and X.W. Wang, *The role of cytokines in hepatocellular carcinoma*. J Leukoc Biol, 2006. **80**(6): p. 1197-213.
59. Kamegaya, Y., et al., *Hepatitis C virus acts as a tumor accelerator by blocking apoptosis in a mouse model of hepatocarcinogenesis*. Hepatology, 2005. **41**(3): p. 660-7.
60. Moriya, K., et al., *The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice*. Nat Med, 1998. **4**(9): p. 1065-7.
61. Maki, A., et al., *Predictive power of biomarkers of oxidative stress and inflammation in patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(3): p. 1182-90.
62. Suruki, R.Y., et al., *Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: a nested case-control study in Japan*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(12): p. 2521-5.
63. Lee, M.H., et al., *Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma*. Int J Cancer, 2014. **135**(5): p. 1119-26.
64. Raimondi, S., et al., *Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis*. J Hepatol, 2009. **50**(6): p. 1142-54.
65. Ikeda, K., et al., *Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study*. Ann Intern Med, 2007. **146**(9): p. 649-56.
66. Lok, A.S., et al., *Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2011. **54**(2): p. 434-42.
67. van der Meer, A.J., et al., *Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication*. J Hepatol, 2017. **66**(3): p. 485-493.
68. Maan, R. and J.J. Feld, *Risk for Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis C Virus Antiviral Therapy With Direct-Acting Antivirals: Case Closed?* Gastroenterology, 2017. **153**(4): p. 890-892.
69. Nahon, P., et al., *Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications*. Gastroenterology, 2017. **152**(1): p. 142-156.e2.

70. El-Serag, H.B., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 130-7.
71. Waziry, R., et al., *Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression*. J Hepatol, 2017. **67**(6): p. 1204-1212.
72. Kanwal, F., et al., *Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents*. Gastroenterology, 2017. **153**(4): p. 996-1005.e1.
73. Aleman, S., et al., *A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis*. Clin Infect Dis, 2013. **57**(2): p. 230-6.
74. van der Meer, A.J., et al., *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. Jama, 2012. **308**(24): p. 2584-93.
75. *Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts*. J Hepatol, 2016. **65**(4): p. 734-740.
76. George, S.L., et al., *Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients*. Hepatology, 2009. **49**(3): p. 729-38.
77. Ganne-Carrie, N., et al., *Nomogram for individualized prediction of hepatocellular carcinoma occurrence in hepatitis C virus cirrhosis (ANRS CO12 CirVir)*. Hepatology, 2016. **64**(4): p. 1136-47.
78. Zaman, S.N., P.J. Johnson, and R. Williams, *Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas*. Cancer, 1990. **65**(7): p. 1607-10.
79. Fargion, S., et al., *Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis*. Hepatology, 1994. **20**(6): p. 1426-31.
80. Chen, C.J., et al., *Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1996. **24**(1): p. 38-42.
81. Chu, Y.J., et al., *Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers*. Int J Cancer, 2017. **141**(4): p. 711-720.
82. Bressac, B., et al., *Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa*. Nature, 1991. **350**(6317): p. 429-31.
83. Unsal, H., et al., *Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(2): p. 822-6.
84. Yan, R.Q., et al., *Human hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. II. Experimental induction of hepatocellular carcinoma in tree shrews exposed to hepatitis B virus and aflatoxin B1*. J Cancer Res Clin Oncol, 1996. **122**(5): p. 289-95.
85. Ghebranious, N. and S. Sell, *Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and p53 expression each contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice*. Hepatology, 1998. **27**(2): p. 383-91.
86. Yu, S.Z., *Primary prevention of hepatocellular carcinoma*. J Gastroenterol Hepatol, 1995. **10**(6): p. 674-82.
87. Ueno, Y., et al., *Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver*

- cancer in China, by highly sensitive immunoassay. Carcinogenesis, 1996. 17(6): p. 1317-21.*
88. Tsai, J.F., et al., *Habitual betel quid chewing and risk for hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. Medicine (Baltimore), 2004. 83(3): p. 176-87.*
 89. Tsai, J.F., et al., *Habitual betel quid chewing as a risk factor for cirrhosis: a case-control study. Medicine (Baltimore), 2003. 82(5): p. 365-72.*
 90. Trichopoulos, D., et al., *Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(22): p. 1686-95.*
 91. Kuper, H., et al., *Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. Int J Cancer, 2000. 85(4): p. 498-502.*
 92. Tanaka, K., et al., *Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. Int J Cancer, 1992. 51(4): p. 509-14.*
 93. Mayans, M.V., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. Int J Cancer, 1990. 46(3): p. 378-81.*
 94. Loomba, R., et al., *Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. Am J Epidemiol, 2013. 177(4): p. 333-42.*
 95. Hassan, M.M., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology, 2002. 36(5): p. 1206-13.*
 96. Ohki, T., et al., *Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. 6(4): p. 459-64.*
 97. Donato, F., et al., *Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. Am J Epidemiol, 2002. 155(4): p. 323-31.*
 98. Chen, H.P., et al., *Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. Gut, 2013. 62(4): p. 606-15.*
 99. Arase, Y., et al., *Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Hepatology, 2013. 57(3): p. 964-73.*
 100. Li, Q., et al., *Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. Int J Cancer, 2012. 131(5): p. 1197-202.*
 101. Salmon, D., et al., *Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: results from ANRS CO13 HEPAVIH. J Hepatol, 2012. 56(4): p. 862-8.*
 102. Lai, S.W., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol, 2012. 107(1): p. 46-52.*
 103. Yang, W.S., et al., *The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One, 2011. 6(12): p. e27326.*

104. Wang, C., et al., *Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Int J Cancer, 2012. **130**(7): p. 1639-48.
105. Wang, P., et al., *Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Metab Res Rev, 2012. **28**(2): p. 109-22.
106. Welzel, T.M., et al., *Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database*. Hepatology, 2011. **54**(2): p. 463-71.
107. Singh, S., et al., *Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(6): p. 881-91; quiz 892.
108. Mittal, S., et al., *Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(1): p. 124-31.e1.
109. Yasui, K., et al., *Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(5): p. 428-33; quiz e50.
110. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
111. Hashimoto, E., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. J Gastroenterol, 2009. **44 Suppl 19**: p. 89-95.
112. Koh, J.C., et al., *Asian consensus on the relationship between obesity and gastrointestinal and liver diseases*. J Gastroenterol Hepatol, 2016. **31**(8): p. 1405-13.
113. Seyda Seydel, G., et al., *Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries*. Ann Hepatol, 2016. **15**(5): p. 662-72.
114. Lauby-Secretan, B., et al., *Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group*. N Engl J Med, 2016. **375**(8): p. 794-8.
115. Stewart, M.F., *Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up*. J Clin Pathol, 2012. **65**(11): p. 976-80.
116. Liu, Y., et al., *Risk of primary liver cancer associated with gallstones and cholecystectomy: a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109733.
117. Abu Dayyeh, B.K., et al., *A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2011. **141**(1): p. 141-9.
118. Tanabe, K.K., et al., *Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Jama, 2008. **299**(1): p. 53-60.
119. Lupberger, J., et al., *EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy*. Nat Med, 2011. **17**(5): p. 589-95.
120. Freedman, N.D., et al., *Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(17): p. 1354-65.
121. Cross, A.J., et al., *A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk*. PLoS Med, 2007. **4**(12): p. e325.

122. Luo, J., et al., *Systematic review with meta-analysis: meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **39**(9): p. 913-22.
123. Singh, S., et al., *Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(2): p. 323-32.
124. Friedman, G.D., et al., *Statins and Reduced Risk of Liver Cancer: Evidence for Confounding*. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(10).
125. Kaplan, D.E., et al., *Effects of Hypercholesterolemia and Statin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(6): p. 1693-1706.e12.
126. Mohanty, A., J.P. Tate, and G. Garcia-Tsao, *Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(2): p. 430-40.e1.
127. Simon, T.G., et al., *Lipophilic Statins and Risk for Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Results From a Nationwide Swedish Population*. *Ann Intern Med*, 2019. **171**(5): p. 318-327.
128. Simon, T.G., et al., *Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma*. *JAMA Oncol*, 2018. **4**(12): p. 1683-1690.
129. Bamia, C., et al., *Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre, European cohort study*. *Br J Cancer*, 2015. **112**(7): p. 1273-82.
130. Huang, R.X., Y.Y. Duan, and J.A. Hu, *Fish intake and risk of liver cancer: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(1): p. e0096102.
131. Yang, Y., et al., *Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2014. **147**(5): p. 1031-42.
132. Fedirko, V., et al., *Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(8): p. 2166-73.
133. Zhang, W., et al., *Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China*. *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(15): p. 1173-81.
134. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(5): p. 1740-5.
135. Setiawan, V.W., et al., *Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort*. *Gastroenterology*, 2015. **148**(1): p. 118-25; quiz e15.
136. Bravi, F., et al., *Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(11): p. 1413-1421.e1.
137. Kew, M.C., H.A. Dos Santos, and S. Sherlock, *Diagnosis of primary cancer of the liver*. *Br Med J*, 1971. **4**(5784): p. 408-11.
138. Luo, J.C., et al., *Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes*. *Hepatogastroenterology*, 2002. **49**(47): p. 1315-9.
139. Eastman, R.C., et al., *Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography*. *J Clin Invest*, 1992. **89**(6): p. 1958-63.

140. Tietge, U.J., et al., *Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia*. Am J Gastroenterol, 1998. **93**(6): p. 997-1000.
141. Kew, M.C. and J.W. Fisher, *Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1986. **58**(11): p. 2485-8.
142. Yen, T.C., et al., *Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma*. Liver, 1993. **13**(6): p. 311-5.
143. Bruix, J., et al., *Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma*. Dig Dis Sci, 1990. **35**(6): p. 681-5.
144. Steiner, E., et al., *Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation*. Arch Surg, 1986. **121**(7): p. 849-51.
145. Gregory, B. and V.C. Ho, *Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(3 Pt 2): p. 371-83.
146. Dogra, S. and R. Jindal, *Cutaneous manifestations of common liver diseases*. J Clin Exp Hepatol, 2011. **1**(3): p. 177-84.
147. Berkowitz, I., et al., *Pityriasis rotunda as a cutaneous marker of hepatocellular carcinoma: a comparison with its prevalence in other diseases*. Br J Dermatol, 1989. **120**(4): p. 545-9.
148. Choi, B.G., et al., *The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT*. Br J Radiol, 2001. **74**(878): p. 142-6.
149. Chearanai, O., et al., *Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation*. Cancer, 1983. **51**(8): p. 1532-6.
150. Lin, Y.T., et al., *Pyogenic liver abscess as the initial manifestation of underlying hepatocellular carcinoma*. Am J Med, 2011. **124**(12): p. 1158-64.
151. Jin, Y.J., et al., *Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **56**(6): p. 1324-9.
152. Yi, J., et al., *Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1*. Hepatogastroenterology, 2013. **60**(122): p. 328-32.
153. Uka, K., et al., *Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(3): p. 414-20.
154. Yoon, K.T., et al., *Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma*. Oncology, 2007. **72 Suppl 1**: p. 104-10.
155. Yang, Y., et al., *Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection*. Surgery, 2007. **141**(2): p. 196-202.
156. Senthilnathan, S., et al., *Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients*. Hepatology, 2012. **55**(5): p. 1432-42.
157. Harding, J.J., et al., *Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced Hepatocellular Carcinoma*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(1): p. 50-58.
158. Shao, Y.Y., et al., *Increasing incidence of brain metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the era of antiangiogenic targeted therapy*. Oncologist, 2011. **16**(1): p. 82-6.

159. Choi, H.J., et al., *Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC*. J Neurooncol, 2009. **91**(3): p. 307-13.
160. Chen, D.S., et al., *Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 1984. **86**(6): p. 1404-9.
161. Marrero, J.A., et al., *Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 110-8.
162. Lok, A.S., et al., *Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2010. **138**(2): p. 493-502.
163. Chan, S.L., et al., *Performance of serum alpha-fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass*. HPB (Oxford), 2014. **16**(4): p. 366-72.
164. Bialecki, E.S. and A.M. Di Bisceglie, *Diagnosis of hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2005. **7**(1): p. 26-34.
165. Ryder, S.D., *Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults*. Gut, 2003. **52 Suppl 3**: p. iii1-8.
166. Farinati, F., et al., *Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither?* Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 524-32.
167. Sterling, R.K., et al., *Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 64-74.
168. Di Bisceglie, A.M., et al., *Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial*. J Hepatol, 2005. **43**(3): p. 434-41.
169. Liu, X., et al., *Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases*. J Surg Oncol, 2010. **102**(3): p. 249-55.
170. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.
171. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **68**(2): p. 723-750.
172. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 358-380.
173. Jia, G.S., et al., *Using receiver operating characteristic curves to evaluate the diagnostic value of the combination of multislice spiral CT and alpha-fetoprotein levels for small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017. **16**(3): p. 303-309.
174. Levy, I., et al., *Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy*. Ann Surg, 2001. **234**(2): p. 206-9.
175. Borel, F., P. Konstantinova, and P.L. Jansen, *Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **56**(6): p. 1371-83.
176. Zhou, J., et al., *Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(36): p. 4781-8.
177. Li, L., et al., *Serum miR-18a: a potential marker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma screening*. Dig Dis Sci, 2012. **57**(11): p. 2910-6.

178. Marrero, J.A., et al., *Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients*. Hepatology, 2003. **37**(5): p. 1114-21.
179. Nomura, F., et al., *Determination of serum des-gamma-carboxy prothrombin levels in patients with small-sized hepatocellular carcinoma: comparison of the conventional enzyme immunoassay and two modified methods*. Am J Gastroenterol, 1996. **91**(7): p. 1380-3.
180. *Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia*. Hepatology, 2009. **49**(2): p. 658-64.
181. Cohen, J.D., et al., *Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test*. Science, 2018. **359**(6378): p. 926-930.
182. Duvoux, C., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria*. Gastroenterology, 2012. **143**(4): p. 986-94.e3; quiz e14-5.
183. Toso, C., et al., *Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation*. Hepatology, 2015. **62**(1): p. 158-65.
184. Sapisochin, G. and J. Bruix, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. **14**(4): p. 203-217.
185. Mazzaferro, V., et al., *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 35-43.
186. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
187. Ishiguchi, T., et al., *Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Semin Surg Oncol, 1996. **12**(3): p. 164-9.
188. Chou, R., et al., *Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2015. **162**(10): p. 697-711.
189. Whittingham, T.A., *New and future developments in ultrasonic imaging*. Br J Radiol, 1997. **70 Spec No**: p. S119-32.
190. Westwood, M., et al., *Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis*. Health Technol Assess, 2013. **17**(16): p. 1-243.
191. Sherman, M. and M. Colombo, *Hepatocellular carcinoma screening and diagnosis*. Semin Liver Dis, 2014. **34**(4): p. 389-97.
192. Bolondi, L., et al., *Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 27-34.
193. Lim, J.H., et al., *Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **179**(1): p. 67-73.

194. Ngan, H., *Lipiodol computerized tomography: how sensitive and specific is the technique in the diagnosis of hepatocellular carcinoma?* The British journal of radiology, 1990. **63**(754): p. 771-775.
195. Park, M.J., et al., *Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns.* Radiology, 2012. **264**(3): p. 761-70.
196. Kim, H.D., et al., *Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival.* Gastroenterology, 2015. **148**(7): p. 1371-82.
197. Lin, C.-Y., et al., *¹⁸F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.* European journal of radiology, 2012. **81**(9): p. 2417-2422.
198. Durand, F., et al., *Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma.* Journal of hepatology, 2001. **35**(2): p. 254-258.
199. Ohlsson, B., et al., *Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours.* British journal of surgery, 2002. **89**(6): p. 757-762.
200. Bosman, F.T., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system.* 2010: World Health Organization.
201. Cabibbo, G., et al., *A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1274-83.
202. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies.* Journal of hepatology, 2006. **44**(1): p. 217-231.
203. Vora, S.R., et al., *Serum α -Fetoprotein Response as a Surrogate for Clinical Outcome in Patients Receiving Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma.* The oncologist, 2009. **14**(7): p. 717-725.
204. Llovet, J.M., C. Brú, and J. Bruix. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.* in *Seminars in liver disease.* 1999. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
205. Llovet, J.M., et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma.* Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(10): p. 698-711.
206. Liu, P.-H., et al., *Prognosis of hepatocellular carcinoma: assessment of eleven staging systems.* Journal of hepatology, 2016. **64**(3): p. 601-608.
207. Sherman, M., *Staging for hepatocellular carcinoma: complex and confusing.* Gastroenterology, 2014. **146**(7): p. 1599-1602.
208. Cho, Y.K., et al., *Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2008. **112**(2): p. 352-361.
209. Okuda, K., et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients.* Cancer, 1985. **56**(4): p. 918-928.
210. Farinati, F., et al., *How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2000. **89**(11): p. 2266-2273.

211. Kudo, M., *Review of 4th Single Topic Conference on HCC: Hepatocellular carcinoma: International consensus and controversies*. Hepatology Research, 2007. **37**: p. S83-S87.
212. Roayaie, S., et al., *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma < 2 cm in diameter*. Hepatology, 2013. **57**: p. 1426-1435.
213. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival*. Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-442.
214. Burrell, M., et al., *Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design*. Journal of hepatology, 2012. **56**(6): p. 1330-1335.
215. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. New England journal of medicine, 2008. **359**(4): p. 378-390.
216. Llovet, J.M., et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(10): p. 698-711.
217. Torzilli, G., et al., *A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group*. Ann Surg, 2013. **257**(5): p. 929-37.
218. *A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators*. Hepatology, 1998. **28**(3): p. 751-5.
219. Henderson, J.M., et al., *AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement*. HPB (Oxford), 2003. **5**(4): p. 243-50.
220. Vauthey, J.N., et al., *Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement*. HPB (Oxford), 2010. **12**(5): p. 289-99.
221. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(11): p. 693-700.
222. Regalia, E., et al. *Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience*. in *Transplantation proceedings*. 2001. Elsevier.
223. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference*. Journal of hepatology, 2001. **35**(3): p. 421-430.
224. Livraghi, T., et al., *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 82-89.
225. Kruskal, J.B., et al., *In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 1993. **4**(6): p. 741-747.
226. Eltawil, K.M., et al., *Quality of life and survival analysis of patients undergoing transarterial chemoembolization for primary hepatic malignancies: a prospective cohort study*. HPB, 2012. **14**(5): p. 341-350.
227. Lencioni, R., *Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2010. **52**(2): p. 762-773.

228. Forner, A., et al., *Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable?* Cancer, 2009. **115**(3): p. 616-623.
229. Riaz, A., et al., *Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation.* Journal of hepatology, 2011. **54**(4): p. 695-704.
230. Yoo, K., et al., *Cerebral lipiodol embolism during transcatheter arterial chemoembolization.* Neurology, 2004. **63**(1): p. 181-183.
231. Tezuka, M., et al., *Therapeutic results of computed-tomography-guided transcatheter arterial chemoembolization for local recurrence of hepatocellular carcinoma after initial transcatheter arterial chemoembolization: the results of 85 recurrent tumors in 35 patients.* Digestive diseases and sciences, 2009. **54**(3): p. 661.
232. Seong, J., W.S. Koom, and H.C. Park, *Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma.* Liver International, 2005. **25**(2): p. 261-265.
233. Kaizu, T., et al., *Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients.* The American journal of gastroenterology, 1998. **93**(11): p. 2167-2171.
234. Alacacioglu, A., et al., *Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study.* Japanese journal of clinical oncology, 2008. **38**(10): p. 683-688.
235. Uzunalimoğlu, Ö., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey.* Digestive diseases and sciences, 2001. **46**(5): p. 1022-1028.
236. Sakar, B., et al., *Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis.* American journal of clinical oncology, 2004. **27**(5): p. 489-493.
237. Kirchner G, K.G., Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, et al., *Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany.* International journal of clinical and experimental medicine, 2010. **3**: p. 169.
238. Lee, S.S., et al., *Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience.* Korean J Hepatol, 2012. **18**(1): p. 48-55.
239. Kirchner, G., et al., *Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany.* Int J Clin Exp Med, 2010. **3**(2): p. 169-79.
240. Schoniger-Hekele, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival.* Gut, 2001. **48**(1): p. 103-9.
241. ALANLI, R., et al., *Hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi.* Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi, 2013. **28**(4).
242. Nouse, K., et al., *Prognostic factors and treatment effects for hepatocellular carcinoma in Child C cirrhosis.* British journal of cancer, 2008. **98**(7): p. 1161-1165.
243. EASL, E., *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 908-943.
244. Soresi, M., et al., *Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.* Anticancer Res, 2003. **23**(2c): p. 1747-53.

245. Lai, C.L., R.P. Ng, and A.S. Lok, *The diagnostic value of the ratio of serum gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase in alcoholic liver disease*. Scand J Gastroenterol, 1982. **17**(1): p. 41-7.
246. Finkelmeier, F., et al., *Single measurement of hemoglobin predicts outcome of HCC patients*. Medical Oncology, 2014. **31**(1): p. 806.
247. Saito, H., et al., *Hepatocellular Carcinoma in Keio Affiliated Hospitals—Diagnosis, Treatment, and Prognosis of this Disease—*. The Keio journal of medicine, 2009. **58**(3): p. 161-175.
248. Margetts, J., et al., *Neutrophils: driving progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma?* British journal of cancer, 2018. **118**(2): p. 248-257.
249. Hyeon, C.K., et al., *Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study*. Bmj, 2004. **328**(7446): p. 983.

