

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B, KARACİĞER SİROZU VE
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISI OLAN
HASTALARDA DES-GAMMA-KARBOKSİ PROTROMBİN
DÜZEYLERİNİN HEPATOSELLÜLER KARSİNOM
GELİŞİMİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Emre ERGAN

Trabzon-2023

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B, KARACİĞER SİROZU VE
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISI OLAN
HASTALARDA DES-GAMMA-KARBOKSİ PROTROMBİN
DÜZEYLERİNİN HEPATOSELLÜLER KARSİNOM
GELİŞİMİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Emre ERGAN

Tez Danışmanı

Dr.Öğr.Üy. Murat ERKUT

TRABZON-2023

ÖNSÖZ

Klinik araştırma yürütülmesi konusunda teşvik edici ve cesaretlendirici yaklaşımıyla destek veren, tez çalışmamın kayda değer bir şekil almasında tecrübeleriyle yol gösteren tez danışmanı hocam Dr. Öğr.Üy. Murat ERKUT’a,

İhtisas sürem boyunca uzman hekim olarak yetişmeme katkı sağlayan ve tecrübelerinden derlenenleri asistan hekimlerin istifadesine sunan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Orhan ÖZGÜR olmak üzere İç Hastalıkları ailesinin öğretim üyeleri ve yan dal ihtisası yapan uzman hekimlerine,

Uygun hastalarla buluşabilmemize çok önemli katkı sağlayan Prof.Dr. Serdar TOPALOĞLU, Dr. Öğr.Üy. Arif Burak ÇEKİÇ ve Uzm.Dr. Murat Emre REİS’e,

Tezimin laboratuvar etabının gerçekleşmesini sağlayan başta Prof.Dr. S. Caner KARAHANLI ve Dr. S. Şura AYAN olmak üzere tüm Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

İstatistiksel analiz sürecinde desteklerini esirgemeyen Prof.Dr. N. Ercüment BEYHUN ve Dr. A. Kadir Albayrak’a,

Katılımcı olmaya gönüllü olan hastalarım,

4 yıllık Trabzon hayatımda ailem olan, başta fakülteyi de beraber bitirdiğimiz Dr. M. Halil KOLUKISA olmak üzere tüm KTÜ İç Hastalıkları asistan hekimlerine,

Aileme, beni her şeyden önce bir insan olarak sevgi ve şefkatle yetiştiren, ülkeme hizmet etmeye muktedir bir birey olma bilinci veren, dünyayı tanıma fırsatı sunan, karşılaştığım her ikilemde faydama olana değil, doğru ve hakkaniyetli bildiğime doğru yönelme dürtüsünü içime yerleştiren aileme,

Ve başarısızlıklarım, hayal kırıklıklarım, tökezlemelerime, tıkanmalarım, uykusuzluklarım, benim ben olmamı sağlayan tecrübelerime,

Teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Emre ERGAN

ÖZET

Kronik Hepatit B, Karaciğer Sirozu ve Hepatosellüler Karsinom Tanısı Olan Hastalarda Des-Gamma-Karboksi Protrombin Düzeylerinin Hepatosellüler Karsinom Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi

Hepatosellüler karsinom (HCC) dünyada 7.sık görülen kanser olup, kanser ölümlerinde de 2.sırada bulunmaktadır. Teşhis esnasında hastalar genelde ileri evrelerde olup, küratif tedavi seçeneklerini kaybetmektedirler. Bu nedenle erken tanı metotlarının önemi devam etmekte olup, mevcut pratikte tercih edilen AFP'nin alternatifi olarak HCC erken tanısında biyobelirteç adayı olan des-gamma-karboksi protrombinin (DCP) kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak HCC için tanısal isabetliliğinin ve karaciğer sirozu, kronik HBV enfeksiyonu gibi durumların DCP düzeyi ile ilişkisinin ortaya konulması hedeflendi.

01/01/2023-30/06/2023 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takibi yapılan HCC tanısı olan 16 hasta ile karaciğer sirozu olan 64 hasta, kronik HBV enfeksiyonu ile takip edilen 70 hasta ve 95 karaciğer hastalığı olmayan sağlıklı birey gönüllü olarak çalışmaya alındı. Prospektif değerlendirilen DCP ve AFP düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

DCP cut-off değeri olarak çalışmanın katılımcılarının DCP düzeylerinin ROC analizi yapılarak çalışmamızda ideal düzey 7 ng/mL olarak belirlendi. Benzer şekilde AFP düzeylerinin de ROC analizi yapılarak ideal düzey 6 mcg/L olarak belirlendi. DCP, AFP ve DCP+AFP'nin belirlenen bu düzeyler ile HCC için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer gibi tanısal parametreleri değerlendirildi.

DCP'nin biyobelirteç olarak HCC'de AFP'den daha sensitif olabileceğine dair sonuç elde edildi. Bunun yanında HCC tanısında rutinde kullanılan AFP'nin DCP ile birlikte kullanımının tanı sürecine katkı sağlayabileceği gösterildi. Hastalarda siroz ve kronik HBV varlığının DCP düzeylerini etkileyebileceği sonucuna ulaşıldı. Özellikle erken evre HCC hastaları başta olmak üzere daha geniş hasta profiline

sahip prospektif alışmalar, DCP'nin klinik kullanıma dair daha kapsamlı tanısal ve prognostik verilerle aydınlatıcı bilgiler sunabilir.

Anahtar Sözcükler: DCP, ELISA, AFP, hepatosellüler karsinoma, karaciğer sirozu, kronik hbv



SUMMARY

Evaluation of the Effect of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin Levels on Hepatocellular Carcinoma Development in Patients with Chronic Hepatitis B, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 7th most common cancer in the world and the 2nd most common cancer killer. At the time of diagnosis, patients are usually in advanced stages and lose curative treatment options. Therefore, the importance of early diagnosis methods continues to be important. We aimed to determine the diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin (DCP), which is a candidate biomarker for early diagnosis of HCC as an alternative to AFP, which is preferred in current practice, by comparing it with control groups and to reveal the relationship of conditions such as liver cirrhosis and chronic HBV infection with DCP level.

Between 01/01/2023 and 30/06/2023, 16 patients with HCC, 64 patients with liver cirrhosis, 70 patients with chronic HBV infection and 95 healthy individuals without liver disease who were followed up in the Gastroenterology Clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine were voluntarily included in the study. Prospectively evaluated DCP and AFP levels were measured by ELISA method. The diagnostic parameters such as sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of DCP, AFP and DCP+AFP for HCC were evaluated.

As the DCP cut-off value, the ideal level was determined as 7 ng/mL in our study by performing ROC analysis of the DCP levels of the study participants. Similarly, the ideal level was determined as 6 mcg/L by ROC analysis of AFP levels. It was concluded that DCP may be more sensitive than AFP as a biomarker in HCC. In addition, it was shown that the use of AFP, which is routinely used in the diagnosis of HCC, together with DCP may contribute to the diagnostic process. It was concluded that the presence of cirrhosis and chronic HBV in patients may affect DCP levels.

Prospective studies with a larger patient profile, especially in early stage HCC patients, may provide more comprehensive diagnostic and prognostic data and enlightening information on the clinical use of DCP.

Keywords: DCP, ELISA, AFP, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, chronic hbv



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2.ETİYOLOJİ.....	3
2.2.1.Hasta İlişkili Faktörler	3
2.2.1.1.Yaş	3
2.2.1.2.Cinsiyet.....	4
2.2.1.3.Genetik/Etnisite İlişkili Faktörler.....	4
2.2.1.4.Metabolik Sendrom.....	5
2.2.2.Çevresel Faktörler	6
2.2.2.1.Sigara ve Alkol	6
2.2.2.2.Aflatoksin	6
2.2.2.3.Aristoloşik Asit	6
2.2.2.4.Viral Etkenler	7
2.3.SEMPTOMLAR.....	9
2.4.BULGULAR	10
2.4.1.Klinik Bulgular	10
2.4.2.Laboratuvar Bulguları	10
2.4.3.Radyolojik Bulgular	11

2.4.4.İlişkili Klinik Durumlar Paraneoplastik Bulgular	12
2.4.4.1.Hipoglisemi	12
2.4.4.2.Hiperkolesterolemi.....	12
2.4.4.3.Hiperkalsemi.....	13
2.4.4.4.Eritrositoz	13
2.4.5.Metastazlar	13
2.5.TANI	14
2.5.1.Görüntüleme Metotları	16
2.5.1.1.PET.....	17
2.5.1.2.EUS.....	17
2.5.1.3.Anjiyografi.....	18
2.5.1.4.BT Hepatik Arteriografi ve Arteriyel Portografi.....	18
2.5.2.Serum/Plazma Biyobelirteçleri.....	18
2.5.2.1.AFP	18
2.5.2.2.AFP-L3 (Lens culinaris-agglutinin-reactive fraction of AFP).....	19
2.5.2.3.HGF (Hepatocyte growth factor).....	20
2.5.2.4.IGF-1 ve IGF-2 (Insulin-like Growth Factor 1-2).....	20
2.5.2.5.Osteopontin.....	21
2.5.2.6.VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	21
2.5.2.7.HS-GGT (Hepatoma specific gamma-glutamyl transferase).....	22
2.5.2.8.Üriner TGF-beta1 (transforming growth factor-beta1).....	23
2.5.2.9.Alfa-L Fukosidaz.....	23
2.5.2.10.ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)	24
2.5.2.11.Glypican-3.....	24
2.6.DES-GAMMA-KARBOKSİ PROTROMBİN (DCP).....	25
2.7.EVRELEME	29

2.7.1.BCLC Evrelemesi (Barcelona Clinic Liver Cancer)	29
2.7.2.CLIP Evrelemesi (The Cancer of the Liver Italian Program).....	30
2.7.3.TNM Evrelemesi	31
2.7.4.Child-Pugh Evrelemesi.....	32
2.8.TEDAVİ	32
2.8.1.Parsiyel Karaciğer Rezeksiyonu.....	33
2.8.2.Karaciğer Transplantasyonu	33
2.8.3.Radyofrekans Ablasyon (RFA)	34
2.8.4.Radyasyon Segmentektomi	34
2.8.5.Transkateter Arteriyel Kemo-Embolizasyon (TAKE).....	35
2.8.6.Sistemik Tedavi.....	35
2.8.7.Diğer Tedaviler	35
2.8.7.1.Perkütan Etanol Ablasyonu	35
2.8.7.2.Kriyoablasyon.....	35
2.8.7.3.Radyoterapi	36
3.MATERYAL VE METOT	37
3.1.Kan Örneklerinin Eldesi.....	38
3.2.Human Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	38
3.3.Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması	38
3.4.Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm.....	38
3.5.İstatistiksel Veri Analizi.....	39
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇ.....	59
7.KAYNAKÇA	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.AFP düzeylerine göre sensivite ve spesifite değerleri	19
Tablo 2.1.BCLC Evrelemesi.....	29
Tablo 2.2.CLIP Evrelemesi	30
Tablo 2.3.1.HCC için AJCC 2017 Güncel TNM Evreleme Sistemi.....	31
Tablo 2.3.2.AJCC Prognoz Grupları.....	32
Tablo 2.4.Child-Pugh Evrelemesi	32
Tablo 3.1. Tüm olguların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş)	40
Tablo 3.2. Hasta gruplarının demografik özellikleri (cinsiyet, yaş)	41
Tablo 3.3. Tanımlayıcı parametrelerin detaylı dökümü	41
Tablo 3.4. Tanımlayıcı parametrelerin hasta gruplarında değerlendirilmesi....	42
Tablo 3.5. Tanımlayıcı parametrelerin DCP ile korelasyon analizi	43
Tablo 3.6. Tüm olgu gruplarındaki DCP düzeylerinin karşılaştırılması*	44
Tablo 3.7. DCP için cut-off 7 ng/mL alındığındaki ayırım gücü*	45
Tablo 3.8. Tüm olgu gruplarındaki DCP düzeylerinin karşılaştırılması*	45
Tablo 3.9. AFP için cut-off 6 mcg/L alındığındaki ayırım gücü*	46
Tablo 3.10. Kronik HBV, siroz ve HCC gruplarında DCP ve AFP düzeylerinin karşılaştırılması*	47
Tablo 3.11. Kronik HBV, siroz ve HCC gruplarında siroz ve HCC varlığının kronik HBV varlığı ile DCP ve AFP düzeyleriyle ilişkisi	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.AASLD tarafından önerilen HCC tanı algoritması.....	16
Şekil 2.DCP'nin hepatositlerde sentezlenme süreci	26
Şekil 3. HCC'yi ön görmede DCP parametresine ait ROC eğrisi	44
Şekil 4. HCC'yi ön görmede AFP parametresine ait ROC eğrisi.....	46



1.GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HCC) dünyada en sık görülen yedinci kanser tipi olup, dünyada kanser ölümlerinin de ikinci en sık nedenidir (1). Klinik bulgu vermeden erken evrede tespiti oranı düşük olan bir kanser olması nedeniyle, geliştirilen tedavi metotlarına rağmen yüksek mortalite ile seyretmeye devam etmektedir. Doğu Asya ülkeleri HCC insidansının en yüksek olduğu ülkeler olup, insidans bu ülkelerde 100000 kişide 90'lara kadar yükselebilmektedir (2).

HCC etiyojisinde birçok genetik faktör, çevresel maruziyet ve kronik hastalığın etkili olduğu düşünülmekte olup, bunların en önde gelen nedenleri olarak kronik viral hepatit B-C enfeksiyonları ile alkol tüketimi sorumlu tutulmaktadır (3,4). Bunların içerisinde de en önde gelen neden olarak kronik viral hepatit B enfeksiyonu dikkati çekmektedir (5,6). Viral enfeksiyonlar, kronik metabolik hastalıklar, hepatotoksik ajanlara sürekli maruziyet veya diğer nedenlere bağlı gelişen karaciğer sirozu ise HCC gelişiminde en büyük risk faktörü olarak gösterilmektedir (7,8).

En büyük risk faktörü olarak gösterilen karaciğer sirozu hastalarında ve diğer riskli popülasyon olarak değerlendirilen hastalarda HCC gelişmesi riskine yönelik tarama programları geliştirilmiş olup, bu tarama programlarının surveye katkısı gösterilmiştir (9). İleri evreye gelmeden tespit edilmesi zor olan ve yüksek mortalite ile seyreden bu hastalığın erken evrede teşhisini sağlayabilecek mevcut biyobelirteçler ve radyolojik yöntemlerin geliştirilmesine duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Bunun için mevcut pratikte kullanılan tanısal yöntemlerden daha sensitif ve spesifik belirteçler geliştirilmesi gerekmektedir. Bunun hastaların surveyine katkı sağlayacağı ve sağlık bakım masraflarını da azaltacağı düşünülebilir.

Mevcut klinik uygulamalarda AFP sirozlu hastaların takiplerinde en çok tercih edilen biyobelirteçtir. Yapılan güncel bir prospektif çalışmada erken evre HCC hastalarında AFP'nin sensitivitesinin %62,5 spesifitesinin %94,5 olduğu gösterilmiştir (10). Diğer çalışmalara bakıldığında da AFP'nin sensitivitesinin %41-65, spesifitesinin %80-95 olduğu görülmektedir (11). Sonuçlar belirlenen farklı cut-off düzeyleri ile önemli değişkenlik göstermektedir (12).

Des-gamma-karboksi protrombin (DCP), koagölasyon proteini olan protrombinin anormal formudur. Sentezlenen protrombin hepatositlerdeki endoplazmik retikülumlarda salgılanmadan önce gama-glutamil karboksilaz enzimi tarafından post-translasyonel karboksilasyona uğrar. HCC’de ise K vitamini bağımlı karboksilasyon sürecinde defekt olması dolayısıyla DCP’nin üretildiğı ve periferik kanda tespit edildiğı düşünölmektedir (13).

Çalışmamızın amacı, DCP’nin HCC tanısındaki yeri, DCP düzeylerinin sirotik karaciğer ve kronik HBV enfeksiyonu varlığı ile ilişkisi, AFP ile DCP’nin birlikte kullanımı ve bu iki biyobelirtecın karşılaştırılmasıdır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Primer hepatosellüler karsinom dünyada en sık görülen yedinci kanser olup, dünyada kanser ölümlerinin de ikinci en sık nedenidir (1). Asya ve Afrika dünyada en yüksek HCC insidansının olduğu bölgeler olup, Moğolistan 100000 kişide 93.7 insidans düzeyiyle dünyada en yüksek HCC insidansının görüldüğü ülkedir (2).

HCC dışında karaciğerin diğer önde gelen primer maligniteleri intrahepatik kolanjiokarsinom (ICC) ve kombine hepatosellüler kolanjiokarsinom (CHC) olup, primer karaciğer malignitelerinde HCC oranı %75-85, ICC oranı %10-15 ve CHC oranı <%1'dir (1,14).

Nguang ve arkadaşları Tayvan'da 5522 HCC teşhisli hastanın verileriyle yaptıkları çalışmayı yayınlamışlardır. Bu hastalar için yaklaşık 92 milyon ABD Doları tutarında sigorta ödemesi yapılmış olup, hasta başına ortalama maliyet 16711 ABD Doları olarak gösterilmiştir. Hasta başına aylık maliyet ortalama 2143 ABD Doları tespit edilmiş olup, bu tutarın takibinin başlangıcında ilerlemiş sirozu olan hastalar için %50 daha yüksek, hafif ila orta derecede sirozlu hastalar için %23 daha düşük olduğu ortaya konulmuştur. Bu hastalarda komorbidite, karaciğer transplantasyonu, hepatektomi, transarteriyel kemoembolizasyon gibi durumlar sağlık bakım maliyetlerinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (15).

2.2.ETİYOLOJİ

HCC gelişmesinden sorumlu tutulan çeşitli etiyolojik nedenler gösterilmiştir. Bununla birlikte karaciğer sirozu HCC gelişiminde en büyük risk faktörü olarak gösterilmektedir (7).

2.2.1.Hasta İlişkili Faktörler

2.2.1.1.Yaş

Birçok ülkede HCC insidansının 75 yaşa kadar yaş ile direkt korele olduğu görülmüştür (2). Medyan tanı yaşı ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, Afrika ülkelerinde daha düşük olduğu gösterilmiştir (16).

2.2.1.2.Cinsiyet

Cinsiyet-insidans ilişkisi açısından tasarlanan çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre HCC insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Petrick ve arkadaşlarının yayınladığı 1978-2012 yılları arasına ait uluslararası çalışmalardan derlenen verilere göre erkeklerde kadınlara göre HCC insidansının 2-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (2).

Singal ve arkadaşlarının yayınladıkları ve kadın-erkek katılımcı sayısı çalışmada da dünya genelinden derlenen 854000 yeni teşhis alan HCC olgusunun 591000'i erkek idi (17).

2.2.1.3.Genetik/Etnisite İlişkili Faktörler

HCC gelişiminde genetik faktörlerin yeri değerlendirildiğinde, özellikle HBV'ye sekonder karaciğer sirozu hastalarında genetik faktörlerin HCC gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,19).

Yu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yine HBV taşıyıcısı aile öyküsü olmasının HCC gelişimiyle ilişkisi gösterilmiş olup, HBV öyküsü taşımayan diğer hastalarda da sigara, aflatoksin B1 ve alkol maruziyetiyle bağlantılı genetik polimorfizmlerle HCC gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (20).

Ayrıca Shan Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HBV ilişkili HCC gelişen Çinli hasta grubunda, IL-16 gen polimorfizminin bu hastalarda klinik tablonun gelişmesinde etkisinin olduğu gösterilmiştir (21).

Bunların dışında, Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, akut hepatik porfiri, porfiriya kutanea tarda, otoimmün hepatit, glikojen depo hastalıkları, konjenital metabolik hastalıklar (örneğin hereditör tirozinemi) gibi karaciğer sirozu zemininde HCC gelişimi gösterebilen hastalıkların da genetik altyapısına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Hepatosellüler karsinoma dair yayınlar inceleneceği zaman, çok sayıda hastanın dahil edildiği pek çok araştırmanın Uzak Doğu, özellikle Güney Çin merkezli olduğu görülecektir. Bu da HCC insidansının bazı insan gruplarında belirgin yüksek

olduğuna ve sosyal/ekonomik olarak önemli bir halk sağlığı tehdidi olduğuna dair fikir verebilir.

2.2.1.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci üçlüsünden birine, hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite üçlüsünden ikisinin eşlik etmesi ile tanımlanan klinik bir durumdur. Dünya nüfusunun artış hızını aşan metabolik sendrom insidansı, birçok klinisyeni metabolik sendromla ilişkilendirilebilecek veya insidans riskini arttırabileceği hastalıklar açısından araştırmaya yöneltmiştir.

Bu doğrultuda yapılan birçok çalışmada metabolik sendromun non-alkolik steatohepatite (NASH) yol açtığı ve bu hastaların bir kısmında ilerleyen süreçte HCC geliştiği gösterilmiştir. Örneğin Larsson ve arkadaşlarının 2007'ye yayınladıkları çalışmalarında aşırı kilo/obezitesi olanlarda HCC gelişimine dair meta-analiz verileri bu ilişkiyi ortaya koymaktadır. 1966-2007 yılları arasında yayınlanmış 11 araştırmadaki 5037 aşırı kilolu ve 6042 obez hasta ele alınmış, sonuçlara göre normal kilosu olanlara göre aşırı kilolularda HCC gelişmesi açısından relatif risk artışı 1.17, obez olanlarda 1.89 olarak görölmüştür (22).

Hashim El-Serag ve arkadaşlarının 2004'te yayınladıkları, 173643 diyabet teşhisli, 650620 diyabet teşhisi olmayan kişilerin analiz edildiği kohort çalışmada da diyabetin kronik karaciğer hastalığı ve HCC riskini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmada önemli noktalar, hastaların çoğunluğunun erkek olması (%98), diyabetlilerde yaş ortalamasının diyabet olmayanlara göre daha yüksek olmasıdır (54'e 62). Diyabetli hastalarda NASH gelişme sıklığı diyabeti olmayanlara göre daha yüksek bulundu (10000 kişide 9.55'e 18.13). Yine HCC için de diyabeti olanlarda insidansın daha yüksek olduğu gösterildi (10000 kişide 0.87'ye karşılık 2.39) (23).

Metabolik sendrom ve bunun bir komponenti olan dislipideminin HCC'deki yerini konumlayarak yeni yayınlanan bir çalışmada da bu hastalarda statin tedavisinin HCC insidansını azalttığı gösterilmiştir (24).

2.2.2.Çevresel Faktörler

2.2.2.1.Sigara ve Alkol

Kullanım miktarı ile ilişkilendirilerek sigara veya alkol tüketiminin HCC gelişmesinden direkt sorumlu tutulabileceğini kesin olarak ortaya koyan pek çok araştırma mevcuttur. Güncel yayınlanan çalışmalar örnek olarak gösterilecek olursa, ABD'deki 14 merkezle yapılan prospektif kohort çalışmalarından beslenen Karaciğer Kanseri Havuzu Projesi verileri 2018'de yayınlanmıştır. Çalışmaya göre sigara içenlerde HCC gelişimi açısından HR (tehlike oranı) artışı saptanmıştır (HR:1.86), sigara tüketimi intrahepatik kolanjiokarsinom (ICC) açısından da HR artışına yol açmaktadır (HR:1.47). Sigarayı 30 yıldan daha uzun süredir bırakmış olanlarda bu oran hiç içmemiş olanlarda benzer bulunmuştur (25).

Aynı çalışmada benzer şekilde alkol tüketmeyenlere göre ağır alkol tüketimi olanlar ele alındığında, günde ≥ 7 içki alanlarda HCC gelişimi riskinde %87 artış (HR:1.87) ve günde ≥ 5 içki alanlarda ICC gelişiminde %68 risk artışı (HR:1.68) olduğu gösterilmiştir.

Yine aynı çalışmada düşük-orta miktarda alkol alımıyla (günde <3 içki) HCC riski arasında ters orantı olduğu gösterilmişse de ICC riski açısından aynı sonuç gösterilememiştir.

2.2.2.2.Aflatoksin

Aflatoksin B1 maruziyeti, özellikle Asya ve Afrika ülkelerinde HCC insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Gıda ürünlerinin mantar fungal kontaminasyonu ile insanların toksine maruz kaldığı düşünülmektedir. Özellikle HBV ile enfekte hastalarda, TP53 mutasyonu ve HCC gelişmesi ile aflatoksin B1 maruziyeti arasında korelasyon bulunmuştur (26).

2.2.2.3.Aristoloşik Asit

Lohusa otu bitkisinde bulunan ve Çin kaynaklı geleneksel tıp uygulamalarında kullanılan, kronik nefropatiye de neden olan aristoloşik asidin HCC'ye yol açtığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (27).

2.2.2.4.Viral Etkenler

HBV, HCV ve HBV-HCV koenfeksiyonu tablolarının HCC gelişiminden sorumlu tutulduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur. Aynı zamanda HDV ve HGV (yeni tanımlanan ismiyle HPgV-Human Pegivirus veya GBV-C) kronik enfeksiyonlarıyla da HCC insidansının arttığına dair yayınlar mevcuttur (28,29).

2.2.2.4.1.Hepatit B

Serolojik tetkiklerin standardize edilmesiyle, yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliği ile HCC gelişimi arasındaki korelasyonu ortaya konulmuştur (30–33).

Yapılan çalışmalara baktığımız zaman, örneğin 1981’de yayınlanan Beasley ve arkadaşlarının Tayvan’daki 22707 Çinli erkek ile yaptığı prospektif çalışmada HBV ile HCC gelişimi arasındaki ilişki ortaya klinik verilerle ortaya konulmuştur (16). HBsAg pozitifliği ile 1975-1978 yılları arasında taşıyıcı olarak takip edilen bu hastalarda HCC rölatif riski, taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında 223 kat yüksek bulunmuştur.

Hastalığın aktivasyonu ve karaciğer sirozu gelişmesi de HCC gelişme insidansını etkilemektedir. Fattovich ve arkadaşlarının 2007’ye kadar Doğu Asyalılar üzerinde yapılan kohort çalışmalarını değerlendirdikleri incelemelerinde kronik HBV tanılı hastalar kronik inaktif HBV (ALT düzeyi normal olanlar), karaciğer sirozu olmayan kronik HBV tanısı olanlar ve kompanse karaciğer sirozu gelişmiş olanlar olarak sınıflandırılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde hastalarda HCC insidansı inaktif kronik HBV grupta 100000 kişide 0.2, kronik aktif HBV’li grupta 0.6, kompanse karaciğer sirozlu olgularda da 3.7 olarak görülmüştür (34).

HBsAg negatifliği, HCC hastalarında etiyolojik faktör olarak HBV’yi dışlamakta yetersiz kalabilmektedir. Liang ve arkadaşlarının 1993’te yayınladıkları çalışmalarında değerlendirilen HBsAg negatif HCC teşhisli 91 ABD’li hasta serum ve karaciğerden (normal doku veya tümör dokusu) alınan numunelerle PCR veya serolojik tetkikler ile değerlendirilmiştir. Bu hastaların 26’sında HBV’nin PCR veya serolojik testleri pozitif sonuçlanmıştır (35).

Yine benzer metotla yapılan bir başka örnekte, Edamoto ve arkadaşlarının 1996'da yayınladıkları 102 HCC teşhisli Japon hastayla yaptıkları çalışmada, hastaların 64'ünde PCR-RT ile HCV, 21'inde HBV PCR ile HBV, 6 hastada da her ikisi viral etken birden saptanmıştır (36).

Seropozitifliğin HCC gelişme riski açısından değerlendirilmesi de araştırmacıların gündemine gelmiş, HBsAg ve HBeAg pozitifliğinin HBV'ye sekonder HCC gelişme riskini arttırdığına dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Örneğin Yang ve arkadaşlarının 2002'de yayınladıkları, Tayvan'daki 92359 kişide bir yıl içindeki HCC insidansında HBsAg ve HBeAg pozitifliğini değerlendirdikleri çalışmalarında; yaş, cinsiyet, anti-HCV antikor pozitifliği veya negatifliği, sigara ve alkol tüketimine dair düzeltmeler yapıldıktan sonra relatif HCC insidansı riskinde artış, her ikisi de negatif olanlarla karşılaştırıldığında HBsAg(+) HBeAg(-) olanlarda 9.6, HBsAg(+) HBeAg(+) olanlarda ise 60.2 olarak hesaplanarak, HBsAg'nin yanında HBeAg pozitifliğinin de HCC gelişme riskinde anlamlı artışa yol açtığı gösterildi (37).

Lu ve arkadaşlarının araştırma sonuçları (38), Lin ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışma (39) gibi literatürde yayınlanmış pek çok çalışmanın sonuçları da benzer şekilde HBeAg pozitifliğinin, HBsAg pozitif hastalarda HCC insidansını belirgin arttırdığını göstermiştir.

Bir başka ele alınan konu da, HBV DNA düzeyleri ile HCC insidansı arasındaki ilişkidir. Bu ilişkide HBV DNA'nın belirli bir düzeyin üstünde olması (muhtemelen $>10^5$ kopya/ml veya $>10^6$ kopya/ml) ve hastaların belirli bir yaşın üstünde olması (>50 yaş, özellikle $>60-65$ yaş) HCC insidansının güçlü prediktörleri olarak ortaya konulmuştur (40,41).

Yine bu konudaki araştırmalarıyla bilinen CJ Chen'in 2006'da yayınladığı araştırmanın sonuçları, bireyde HBV DNA $>10^4$ kopya/ml olmasının HCC gelişmesinde HBeAg pozitifliği, yüksek ALT düzeyi ve karaciğer sirozundan bağımsız güçlü bir risk prediktörü olduğunu göstermiştir (42).

2.2.2.4.2.Hepatit C

HBV ilişkili HCC hastalarında X proteininin patogenezdaki yeri gösterilmekle birlikte, HCV zemininde gelişen HCC vakalarındaki patogeneze henüz kesin olarak

aydınlatılamamıştır. Hepatik fibrozis ve diğer inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu düşünülmektedir. HCV'nin tetiklediği mekanizmalar ile aktive olan inflamatuvar süreç ve bu sürece eşlik eden hızlı hücrel yıkım ve yeniden üretim süreçlerinin karaciğer sirozuna yol açabildiği düşünülmektedir. Elimizdeki mevcut bilgilerle, HBV'nin aksine HCV için, HCC gelişmesinden önce karaciğer sirozu zemininin oluşması gerekmektedir. Bu zeminde görülen düşük diferansiye gösteren hepatositlerin de displazi ve karsinoma giden sürecin bir parçası olduğu düşünülmektedir.

Son 8 yıl içerisinde HCV için geliştirilen ve tedavi ile HCV-RNA negatifleşmesini %95'ten daha yüksek oranlarda sağlayan antiviral ajanların uzun vadede HCC insidansında HCV'nin payının büyük ölçüde azalmasını sağlayacağı öngörülmektedir (43).

HCV özellikle Batı ülkelerinde HCC etiyolojisinde ön plana çıkmaktadır, örneğin ABD'de HCC vakalarının %34'ünden HCV sorumlu tutulmaktadır (44). HCV ile enfekte olanlarda HCC gelişme riskinin 15-20 kat artış gösterdiği ortaya konulmuştur (34). Yapılan bazı çalışmalarla da HCV zemininde HCC gelişiminde inflamatuvar sürecin yerine dair immünolojik bilgiler ve öngördürücü çalışmalar ortaya konulmuştur. HCV zemininde HCC gelişiminin immün mekanizmaları Castello ve arkadaşlarının yayınında izah edilmiştir (45). Maki ve arkadaşlarının çalışmasında da çeşitli inflamasyon belirteçleri kullanılarak, HBV'nin aksine HCV'de karsinogenezin inflamasyon düzeyi ile korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (46).

2.3.SEMPTOMLAR

Hastalarda karın ağrısı, yorgunluk ve bitkinlik hissi (depresif duygu durum, anemi, uyku bozukluğu, beslenme yetersizliği, hareketsizlik gibi nedenlerle), kronik ishal, konstipasyon, asit, sarılık veya sarılıkla birlikte kaşıntı gibi semptomlar görülebilir.

HCC gelişen bireyler semptomatik olduklarında, ortaya çıkabilen B semptomları dışında genel olarak karaciğer sirozu semptomları taşırlar. Ancak karaciğer sirozu olan herkeste belirgin semptomlar gelişemeyebileceği gibi, HCC tablosundaki kimi

hastalarda da metastatik son dönem hastalık gelişene kadar semptomlar gözlenmeyebilir. Bu durum dolayısıyla HCC tanısı hastalarda geç konulabilmekte, hastalar genel olarak küratif tedavi şansını kaybettiklerinde tespit edilebilmektedirler. Bu durum klinisyenleri tanıya götüren tarama yöntemleriyle, risk altındaki bireylerde asemptomatik dönemde hastalığın tespiti için çeşitli metotları değerlendirmeye yöneltmiştir. Tanıya yönelik metotlara ileride ayrıntılı olarak değinilecektir (Bölüm 2.6).

HCC hastalarında görülebilen semptomlar, malign hastalıklarda görülebilen B semptomları dışında genel olarak epigastrik ağrı ve yemek sonrası şişkinlik veya erken doyumluk hissi olarak ortaya çıkabilir. Tümör boyutunun artışı ile ilişkili olarak biliyer sisteme kompresyona bağlı olarak ikter ve yine aynı nedenle ilişkili tekrarlayan pankreatit ataklarıyla olan karın ağrıları, mide antrumuna ve duodenum bulbusuna bası nedeniyle oluşabilecek tipik gastrointestinal sistem yakınmaları, invazyonlarla ilişkili gelişebilecek venöz trombozlarla ilişkili karın ağrısı, anemi ile ortaya çıkabilecek halsizlik ve yorgunluk hissi gibi semptomlar da hastaların başvuru nedenleri olarak ortaya çıkabilir.

2.4.BULGULAR

2.4.1.Klinik Bulgular

Hepatosellüler karsinom genelde hastalarda karaciğer sirozu zemininde geliştiğinden, genel olarak tespit edilen bulgular da karaciğer sirozu bulgularını içermektedir. İkter, hipotansiyon, sirozun periferik bulguları olan pretibial ödem, jinekomasti, tenar-hipotenar atrofi, palmar eritem, spider anijoma, çomak parmak, beyaz tırnak, Dupuytren kontraktürü, testiküler atrofi, portal hipertansiyon ile ilişkili olarak asit, plevral effüzyon, splenomegali, gastroözefageal varisler, caput medusae görülebilir.

2.4.2.Laboratuvar Bulguları

Klinik bulgularla benzer şekilde laboratuvar bulguları da genel olarak sirozla paralel görülmektedir. Hastalarda hipoalbuminemi, trombositopeni, üretim eksikliği ile ilişkili koagülopati (PT-aPTT uzaması, fibrinojen düşüklüğü), hiperbilirubinemi, karaciğer parankimal enzim değerlerinin yüksekliği (etiyojolojiyle ilişkili olarak ALT

veya AST daha yüksek görülebilir), yine altta yatan etiyoloji ile ilişkili olarak biliyer sistemle ilişkili enzim değerlerinde belirgin artış (primer biliyer kolanjit veya primer sklerozan kolanjite sekonder sirozda belirgin GGT-ALP artışı) görülebilir. HCC'li hastalarda ileride (Bölüm 2.4.4) bahsedileceği üzere hastalığın paraneoplastik etkileri ile hipoglisemi, eritrositoz gibi laboratuvar bulguları elde edilebilir. Bunlar dışında, yine ileride (Bölüm 2.6) belirtileceği üzere, HCC gelişimi riski açısından taranan veya direkt görüntülemeye kitle tespiti ile başvuran hastalarda bugün artık rutin kullanıma girmiş olan AFP (alfa-feto protein) ve çalışmaları devam eden DCP (des-gamma-karboksi protrombin), glypican-3, AFP-L3 gibi biyobelirteçlerde de artış tespit edilebilir.

2.4.3.Radyolojik Bulgular

Hepatosellüler karsinomda normal karaciğer görüntüsü ile karşılaştırıldığında USG'de çeşitli lezyonlar tespit edilebilir. Küçük fokal hipoekoik lezyon, daha büyük kitle görüntülerinde nekroz, kalsifikasyon, yağlı karaciğer değişikliği ve fibrozis ile ilişkili olarak heterojenite görülebilir. Diffüz HCC'de karaciğerde karsinom odaklarını sirotik değişikliklerden ayırt etmek güç olabilir.

HCC teşhisinde tercih edilebilen diğer bir radyolojik metot olan CEUS görüntülemesinde, arteriyel fazda neovaskülarisyonla ilişkili olarak artmış kontrast tutulumu (wash-in), portal venöz fazda normal karaciğer parankimine göre azalmış ekojenite görülür (wash-out). Yine CEUS ile hastalarda tümörle ilişkili trombüs tespit edilebilir (47).

Bilgisayarlı tomografide US görüntülemelerine göre spesifitesi daha yüksek görüntüler elde edilmektedir. Görüntülemeye HCC teşhisine götüren tipik görüntü, kontrast verildikten sonra geç arteriyel fazda kitlede kontrastlanmanın belirgin artmasının ardından, portal venöz fazda diğer karaciğer dokusuna göre süratle silinmesi ve silikleşmesidir (48,49).

Yine benzer şekilde MR görüntüleme de spesifikliğı yüksek bir başka tanı aracıdır. Kitle T1 sekansta izointens veya hipointens görülür (tümör içi yağ dokusu veya çevre dokunun intensitesinin azalmasından dolayı hiperintens görülebilir). Gadolinyum kontrastlı MR T1 sekansında, arteriyel fazda intensite artışı ve portal

venöz fazda süratli wash-out görülür (spesifikliği %96) ve diğer karaciğer dokusuna göre hızlıca intensite kaybı gözlenir. Bunun nedeni kitlenin vaskülarizasyonunun portal venden daha çok hepatik arterden kaynaklanmasıdır. Bunun dışında yüzük şeklinde kontrast tutulumu da izlenebilmektedir. MR görüntüleme bulguları için LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) skorlama sistemi de geliştirilmiştir (50).

2.4.4.İlişkili Klinik Durumlar ve Paraneoplastik Bulgular

Hepatosellüler karsinom hastalarında klinik takiplerde çeşitli paraneoplastik bulgular tespit edilebilmektedir. Pik Eu Chang ve arkadaşlarının 2013'te yayınladıkları çalışma bu konuyu ele almıştır. Yapılan çalışmada toplam 457 hastanın 127'sinde (%27.8) en az bir paraneoplastik sendrom tespit edilmiştir. Bu hastaların 112'sinde (%24.5) hiperkolesterolemi, 24'ünde (%5.3) hiperkalsemi, 18 tanesinde ise (%3.9) eritrositoz tespit edilmiştir (hiperkalsemisi olan 28 hastanın 4'ünde kemik metastazı tespit edilmiş olup paraneoplastik vakalardan çıkarılmıştır). Çalışmada paraneoplastik sendrom varlığı ile yaş, cinsiyet, karaciğer hastalığı etiyojisi, bazal karaciğer fonksiyon testleri değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır, ancak kötü prognozlu hastalıkla ilişkili bulunmuştur (51).

2.4.4.1.Hipoglisemi

HCC'de paraneoplastik hipoglisemi iki alt tipe değerlendirilmektedir. Tip 1 paraneoplastik hipoglisemi genelde ileri evre HCC'de görülen, tümörün artan glukoz tüketimi, karaciğerde azalmış glikojen rezervi ve glukoneogenez defekti ile ilişkilidir. Daha az görülen tip 2 paraneoplastik hipoglisemi ise tümöral hücrelerde artmış IGF-2 üretimi ile ilişkilidir. Tümöral hücrelerden üretilen defektif pro-IGF-2 kapillerden kolaylıkla geçer ve IGF-2'ye göre insülin reseptörlerini daha kolay uyarır. Bu tip hipoglisemi daha erken evre HCC'lerde görülür, artmış glukoz uptake'i ve ağır hipoglisemi ile ilişkilidir (52).

2.4.4.2.Hiperkolesterolemi

Paraneoplastik hiperkolesterolemi, HCC takipli hastalarda ön planda 3-hidroksil-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz up-regülasyonu ile olduğu düşünülen mekanizma ile görülebilmektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmada (51) çalışmaya dahil edilen

HCC hastalarının %25'inde hiperkolesterolemi saptanmıştır, ancak çok katımlı çalışma sayısı yetersiz olduğundan ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

HCC insidansından sorumlu hastalıklarda NASH (non-alkolik steatohepatit) payı giderek artmakta olup, çoğunlukla metabolik sendromu ve dislipidemisi de olan bu hastalarda hiperkolesteroleminin paraneoplastik sendromdan nasıl ayırt edilebileceğine ve HCC teşhisli hastaların takibinde gelişecek paraneoplastik hiperkolesteroleminin bu grup dışlandıktan sonra gerçek insidansına dair literatürde yeterince çalışma bulunmamaktadır.

2.4.4.3.Hiperkalsemi

Hastalarda kemik metastazları dolayısıyla hiperkalsemi görülebileceği gibi, paraneoplastik sendrom bulgusu olarak da hiperkalsemi tespit edilebilir. Ön planda PTHrP (parathyroid hormone related peptide) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PTHrP doğal paratormon hormonundan daha büyük bir polipeptid yapı olarak tanımlanan, mezenkimal kök hücrelerden salgılanan bir hormondur. Metastaz gelişmesinden farklı mekanizmalarla meme karsinomu, skuamöz hücreli akciğer karsinomu gibi HCC'de de artmaktadır. Kemiklerden kalsiyum resorbsiyonunu, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonunu uyarır. Böylelikle serumda kalsiyum düzeyinin artışına yol açar.

2.4.4.4.Eritrositoz

Eritrositoz HCC'de gözlenen paraneoplastik tablolardan biridir (51). Renal hücreli karsinom, serebral menenjiom gibi tümörlerde de gözlenebilmektedir. Hastalarda bu tablonun gelişmesinin ardında eritropoetin üretiminin artması yatmaktadır (53). Eritropoetin; eritropoez, anjiogenez, kimyasal ajanlara karşı hücrenin korunması ve proliferasyonla ilişkili bir sitokindir (54). Yapılan bir çalışmada HCC'de eritrositozun mitokondriyal mutasyonlara sekonder solunumsal bozukluklarla ilişkili olduğu ve kötü prognozu yansıttığı gösterilmiştir (55).

2.4.5.Metastazlar

HCC teşhisli her üç hastanın birinde ekstrahepatik metastaz olduğu görülmektedir (56). HCC'de en sık görülen uzak metastazlar akciğer, kemik, lenf nodu, adrenal bez metastazlarıdır. Metastazlar BT, MR, batin USG, akciğer grafisi veya kemik

sintigrafisi ile saptanabilir. En sık görülen metastazlar olan pulmoner metastazlar genelde akciğer grafisi ile saptanabilecek boyut ve lokasyonlarda olur. Yine aynı çalışmada en sık kemik metastazları vertebrada ve adrenal metastazlar sağ tarafta görülmüş olup, uzak metastazların olduğu bölgede %75 lenf nodu metastazının da olduğu ortaya konulmuştur (57).

Yapılan çeşitli çalışmalarda HCC invazyon ve metastazında onkogenetik süreçlerin yeri ortaya konulmuştur (50-57). Bu çalışmalardan yapılan bir derlemede genel olarak diğer karsinomlarda görüldüğü gibi p53 mutasyonu,(58–65) p16 mutasyonu, h-ras, c-erb-B2, TGF-alfa (transforming growth factor-alfa), EGFR (epidermal growth factor receptor), MMP-2 (matriks metalloproteinaz-2), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), uPA (urokinase-type plasminogen activator) genetik mutasyonları HCC'nin invazyon ve metastazı ile korele bulunmuştur (66). Bunlardan mesela PAI-1 aktivitesi ile AFP ve tümör boyutunun korele olduğu ortaya konulmuştur (63).

Tümör boyutu ve metastaz arasındaki ilişkiyi ele alan bir çalışmada, <4.92cm boyutlu tümörlere göre >6.95cm boyutlu tümörlerde bölgesel metastazın daha sık olduğu gösterilerek primer tümör boyutu ile metastaz arasındaki korelasyon ortaya konulmuştur (67). Aynı çalışmada >8.33cm tümörlerde uzak metastaz sıklığının da arttığı ortaya konulmuştur.

AFP düzeyi ile HCC metastazlarının korelasyonunun incelendiği bir çalışmada ise AFP düzeyinin tümör boyutu ile birlikte vasküler invazyon ve ekstrahepatik metastazlar için bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur (68). Transplantasyon sonrası takip edilen HCC olgularını ele alan bir olgu sunumunda ise, primer neoplazinin bulgusu olmamasına rağmen metastatik rekürren HCC'nin bir göstergesi olabileceğine dair sonuç yayınlanmıştır (69).

2.5.TANI

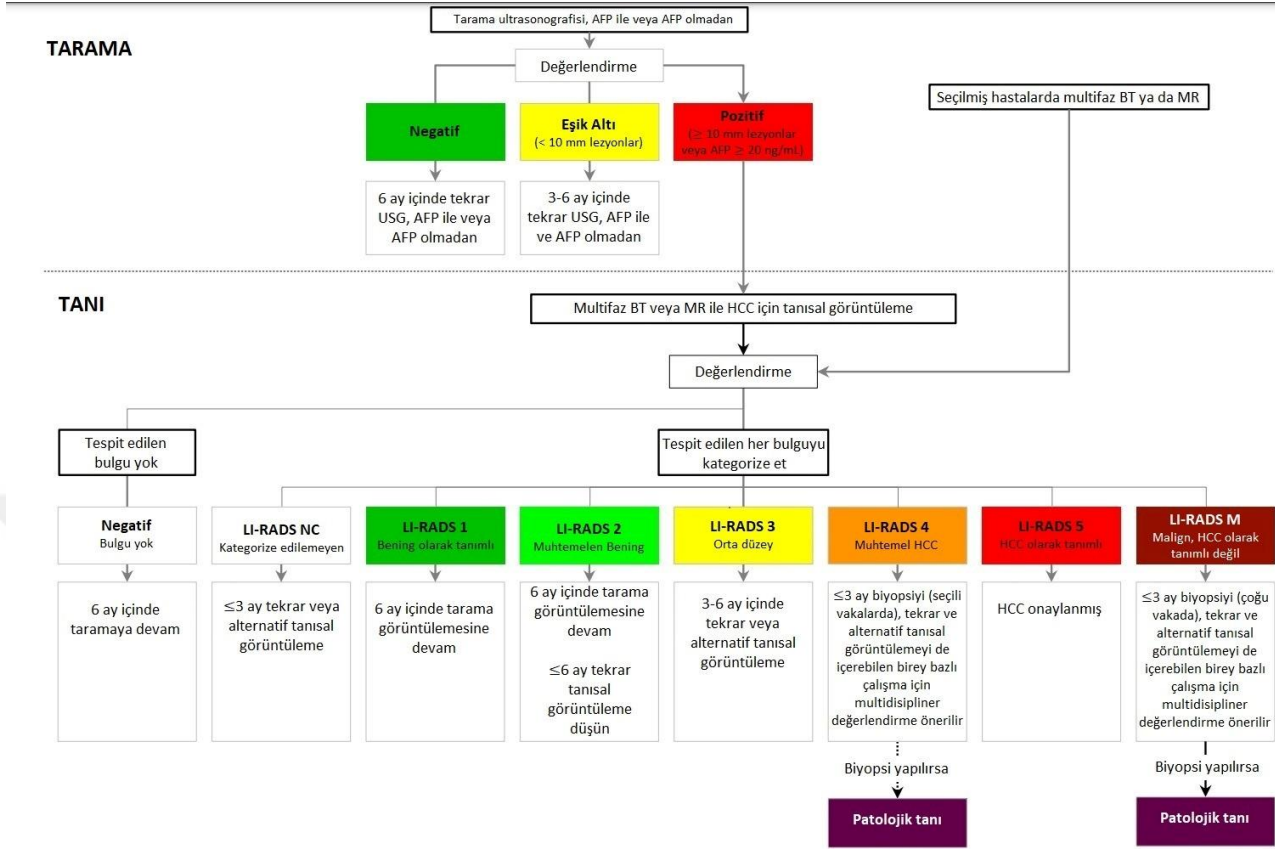
Hepatosellüler karsinom, rutin olarak taranan karaciğer sirozu ve nadiren kronik HBV'li hastalarda saptanabilmekle birlikte, genelde bu hasta gruplarının tarama başvurularının yetersiz olduğu ve HCC'nin genelde tarama programları dışında çeşitli başvurular sonrasında yapılan tetkikler ile saptanabildiği bilinmektedir (70).

ABD’de derlenen bu sonuçlar ile birlikte yapılan bir meta-analizde ise, sirozlu hastalarda taramaların erken teşhis, başarılı tedavi ve daha uzun survey ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (9). Bruix ve arkadaşlarının 2011’de yayınladıkları çalışmaya göre HCC teşhisi alanların %80’inde önceden var olan sirotik zemin tespit edilmiştir (8).

HCC taramalarında başlıca tercih edilen yöntemler serumda AFP ölçümü ve USG olup, global pratik uygulamalarda serumda AFP yüksekliği veya USG’de şüpheli kitle saptanması durumunda kontrastlı dinamik BT veya MR görüntülemesi veya kontrastlı USG ile tanısal süreç ilerletilmektedir (51). Tarama dışında çeşitli nedenlerle başvuran hastalarda da klinik pratikte HCC şüphesi durumunda yine dinamik BT ve MR tercih edilecek görüntüleme yöntemleridir (50).

Kronik karaciğer yetmezliği ve kronik HBV hastalarının takibi için AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases-Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği) tarafından aralıklı olarak güncellenen kılavuzlar yayınlanmaktadır. En son 2018’de, yayınlanan güncel çalışmalarla revize edilen kılavuza göre bu hastalar altı ayda bir USG ile takip edilmeli (AFP ile birlikte veya sadece USG ile), bulgu saptanmayan hastalarda 6 ayda bir USG takiplerine devam edilmeli, <10mm lezyonlar saptandığında 3-6 ay aralıklarla USG ile takip edilmeli (AFP ile birlikte veya sadece USG ile), ≥10mm lezyon saptandığında veya AFP≥20ng/mL saptandığında tanısal görüntülemeler olan MDBT veya MR görüntüleme yapılmalıdır (71). AASLD’nin bu hastalardaki önerdiği algoritma Şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1.AASLD tarafından önerilen HCC tanı algoritması (71)



2.5.1.Görüntüleme Metotları

HCC, sirozu olan hastalarda tarama metotlarıyla veya diğer bulgulardan önce metastaz saptanan hastalarda primer malign odak araştırılırken saptanabilir. Tarama ile tespit edilen hastalarda ilk önce kitle USG (ultrason görüntüleme) ile saptanmış olsa da USG'nin HCC teşhisinde spesifitesi diğer tanısal araçlar olan MDBT (multidedektör bilgisayarlı tomografi) veya MR (manyetik rezonans) görüntülemesi kadar olmadığından, HCC tanısının birbirlerine üstünlüğü olmayan bu iki görüntülemeden birisiyle desteklenmesi gerekmektedir (51). Önceki kılavuzlarda CEUS (kontrastla desteklenen USG) ile görüntülemenin MDBT ve MR ile benzer sonuçlar verdiği ve teşhiste alternatif görüntüleme olarak kullanılabileceği yer alırken, sonra yayınlanan kılavuzlarda sadece MDBT ve MR görüntülemesine yer verilmiştir (50).

USG, MDBT ve MR görüntülemesinin tanısal bulgularından Bölüm 2.4.3'te ayrıntılı bahsedilmişti. Bunların yanında PET (Positron-emission tomography), EUS

(endoscopic ultrasound), anjiografi, BT hepatik arteriografi ve arteriyel portografi de alternatif tanı yöntemleri olup kısaca bahsedilecektir.

2.5.1.1.PET

Bu görüntülemeler dışında PET de tanısal görüntülemelerde yerini almıştır. PET görüntülemeleri HCC teşhisinde tercih edilebildiği gibi, tedavi yanıtı, nüks, ekstrahepatik metastaz gibi takip parametresi olarak da klinik kullanımda yerini almıştır. PET görüntülemeleri ayrıca TAKE (transkateter arteriyel kemoembolizasyon) uygulamalarının etkinliğinin değerlendirmesi, hastalarda metastatik lenf nodları ile lenfoproliferatif hastalık ayrımı, portal vende tespit edilen trombüslerde malign trombüs-yumuşak trombüs ayrımı gibi klinik uygulamalarda da tercih edilmektedir. Ayrıca bazı merkezlerde PET ve MR kombine görüntülemesine dair çalışmalar yapılmaktadır (72).

“HCC ve PET” başlığında araştırılan bir başka konu ise glypican-3’tür. Sonraki bölümde daha ayrıntılı bahsedileceği üzere tümör biyobelirteci olarak da tanıda kullanılan glypican-3, kanser immünoterapisi araştırmalara konu olmuş ve çeşitli yayınlarla tartışmaya açılmıştır (73). Bu hücre yüzey proteininin HCC’de ekspresyonunun artması görüntüleme metotları açısından da bu biyobelirtecin araştırılmasını gündeme getirmiş, immüno-PET metotları geliştirilerek tanısal sürecin isabetliliğinin artırılması açısından değerlendirilmesini sağlamıştır (72).

2.5.1.2.EUS

EUS’un HCC teşhisinde yer edinmesi, 1999’da Nguyen ve arkadaşlarının yayınladığı vaka serilerinin yayınlanması sonrasında gündeme gelmiştir. Bu yayında özellikle <1cm olan küçük tümörlerde EUS’un BT’ye üstünlüğü gösterilmiştir (74). Awad ve arkadaşlarının preoperatif karaciğer lezyonu olan 14 hastayla yaptıkları vaka serisinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu hastalarda EUS, BT ile tespit edilen kitleleri tespit etmekle kalmamış, BT’nin tespit edemediği <0.5cm lezyonları da tespit edebilmiştir. Ayrıca hastalarda BT bulguları ile HCC düşünülen iki hastada da EUS Doppler USG ile değerlendirildiğinde hemanjiom olduğu tespit edilmiştir (75). Pratik sonuç alma farklılıkları nedeniyle klinik kullanımda BT ve MR görüntülemeleri kadar henüz yaygın yer edinmemiş olmakla birlikte, teşhiste şüphe taşıyan olgularda tercih edilmesi gündeme gelebilir.

2.5.1.3.Anjiyografi

21.yy'da teşhis sürecinde klinik pratikte anjiyografi yerini non-invaziv veya EUS gibi daha az invaziv tetkiklere bırakmış olmakla birlikte, TAKE uygulamaları ve ruptüre olan HCC kitlelerine yapılacak invaziv müdahaleler gibi tedavi amaçlı kullanımına devam edilmektedir.

2.5.1.4.BT Hepatik Arteriografi ve Arteriyel Portografi

Bu görüntülemeler BT veya MR görüntülemelerindeki bulgularla düşünülecek HCC tanısının isabetliliğini arttırmak için kombine edilebilir. BT hepatik arteriografi ve arteriyel portografinin sensitivitesi üzerine MR ile karşılaştırılmalı yapılan çalışmalarda anlamlı farklılık bulunmamıştır (76,77), invaziv bir işlem olması dolayısıyla klinik pratikte ülkemizde ve dünyada yaygın kullanımı olmayıp, bazı seçilmiş preoperatif HCC hastalarında kullanılabilmektedir.

2.5.2.Serum/Plazma Biyobelirteçleri

2.5.2.1.AFP

AFP, insanda 4.kromozomun q kolunda yer alan AFP geni tarafından kodlanan bir glikoproteindir (78,79). Fetal gelişim esnasında yol kesesi ve fetal karaciğerden üretilen, plazmanın majör proteinidir, yetişkinlerdeki majör plazma proteini olan albüminin analogu olduğu düşünülmektedir. Yetişkinlerde HCC'de yükselmekle birlikte, sekonder karaciğer malign neoplazmları, nonseminomatöz germ hücreli tümörler, yolk kesesi tümöründe de yükselir (80–82). Ayrıca ataksi telanjiektazide yükselişi de tanı kriterlerinden birisidir (83).

AFP 1970'lerden beri HCC tanısında kullanılmaktadır. Serum düzeyleri doğum sonrasında 5-10ng/mL'ye kadar gerileyen AFP düzeylerinin (84), yetişkinlerde >400ng/mL olması HCC tanısı açısından oldukça spesifiktir ve hastalığın güçlü prediktörüdür (85). Özellikle 100ng/mL'nin altındaki AFP değeri yüksekliğinin düzeyi azaldıkça spesifite de azalmaktadır, bu AFP yükseklikleri yine HCC hastalarında görülmekle birlikte kronik hepatiti olan hastalarda da görülebilmektedir (12). Örneğin 2004'de yayınlanan bir çalışmada kronik HCV hastalarında AFP düzeyi değerlendirilmiş, cut-off değer olarak 10ng/mL belirlenen ve ABD'li 357 hastayla yapılan çalışmada hastaların %23'ünde AFP değeri yüksek bulunmuştur

(86). Bu hastalarda değişkenler için düzeltme yapıldığında evre 3-4 hepatik fibrozisli olmaları, AST yüksekliği olması ve INR'nin uzaması bağımsız ilişkili faktörler olarak görülmüştür.

Waidely ve arkadaşlarının çalışmasında AFP için cut-off değer 20 ng/mL olarak belirlenmiş, bu cut-off değer ile sensitivite %60 olarak görülmüştür, yani bu düzey cut-off değer olarak alındığında HCC hastalarının %40'ında AFP düzeyi normal-referans aralıkta bulunmaktadır (12). AFP düzeylerine göre sensitivite ve spesifite değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.AFP düzeylerine göre sensitivite ve spesifite değerleri (12)

AFP cut-off değeri (ng/mL)	Sensitivite	Spesifite
16	%62,4	%89,4
20	%60,0	%90,6
100	%31,2	%98,8
200	%22,4	%99,4
400	%17,1	%99,4

2.5.2.2.AFP-L3 (Lens culinaris-agglutinin-reactive fraction of AFP)

AFP elektroforezle üç glikoforma fraksiyone olur: AFP-L1, AFP-L2, AFP-L3. AFP-L3 fraksiyonu, fukosilasyona uğramış (fukoz bağlanmış) ve lektinle reaksiyon gösteren izoformdur. Bu izoform HCC'de yüksek spesifite gösterirken (87), AFP-L1 fraksiyonu ise kronik inflamasyonun belirtecidir (88), bu yüksek spesifite sayesinde benign karaciğer lezyonlarının ekarte edilmesine katkı sağlar. AFP-L3 seviyesinin yüksek olması ileri evre HCC, büyük/multipl nodüller ve kötü diferansiye tümör gibi kötü prognozu düşündürecek patohistolojik durumların göstergesidir (87,89).

2021'de AFP-L3'ün HCC tanısındaki yerine yönelik olarak bir meta-analiz yayınlanmıştır. Bu çalışmadaki 2447 hastadan derlenen verilere göre AFP-L3 için spesifite %92, sensitivite %34 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada AFP için cut-off değerinin farklılığına göre spesifite %49-86 sensitivite %49-71 olarak görülmüştür (90).

2.5.2.3.HGF (Hepatocyte growth factor)

HGF farklı biyolojik aktiviteler gösteren multifonksiyonel bir büyüme faktörüdür. İlk kez ratların hepatektomisi ile elde edilen polipeptid yapıdaki bu faktör karaciğerdeki mezenkimal Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelial hücrelerde üretilbildiği gibi, böbrekteki pencereci endotelial hücreler, makrofajlar ve akciğer endotelial hücrelerde gibi çeşitli dokularda üretilmektedir.

Karaciğerde çeşitli nedenlere bağılı hasarlarda HGF mRNA ve HGF aktivitesi artışı gözlenmekle birlikte, unilateral nefrektomi ve akut renal hasar ile de artış gözlenebilmektedir (91). Karaciğerde HCC dışında kronisitenin derecesi ile uyumlu olarak da hepatit tablolarında artış olduğı gösterilmiştir, bu artış AST ve total bilirubin ile pozitif korelasyon gösterirken albümin ve protrombin zamanı ile negatif korelasyon göstermektedir (92). HGF'nin AFP ile birlikte kullanımı ile HCC tanısının isabetliliğinin artırılabilceğine dair çeşitli çalışmalar vardır. HCC'de HGF düzeyi tedavinin sonrasında artış gösterip aylar sonrasında tedrici azalma gözlenmektedir (93).

2.5.2.4.IGF-1 ve IGF-2 (Insulin-like Growth Factor 1-2)

IGF-1'in kronik karaciğer hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir yeri vardır (94). Karaciğer hastalıklarının patofizyolojisinde sürecin hepatoprotektif tarafında olduğuna dair bulgular mevcuttur (95). Dolaşımda IGF-1 %90 oranında IGFBP3'e (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) bağılı olarak bulunur (96). IGFBP, IGF/IGF-1R sinyal modülasyonunu düzenleyen bir proteindir. IGF-1 ve IGF-2'ye IGF/IGF-1R'e göre daha yüksek afinite ile bağlanır, böylece sinyal yolağının aktivasyonunu bloke eder, bu sürecin karsinogenezi hepatoprotektif etkiyle ilişkili olduğü düşünölmektedir (97). Sirotik HCC, non-sirotik HCC, non-HCC siroz hastalar ile yapılan çalışmada da, HCC hastalarında IGF-1'in yüksek afinite ile bağlandığı IGFBP3 proteinin anlamlı düzeyde düştüğü görölmüştür (98). Ayrıca transgenik farelerle yapılan bir çalışmada da IGF-2 düzeyi 20 kat artmış bulunmuştur (99).

IGF'lerin üzerine yapılan araştırmaların, bu biyobelirteçlerin tanı aracı olarak kullanılmasından ziyade HCC patofizyolojisinin ve yeni tedavi modalitelerinin ortaya çıkarılması üzerine olduğü görölmektedir. Ayrıca 2018 yılında yayınlanan bir

kohort çalışmasında sirotik HCC ve non-sirotik HCC hastalarında IGF-1'in prognostik faktör olarak değeri ele alınmış olup, düşük serum IGF-1 düzeyleri ileri evre siroz ve yine ileri kanser evresi ile ilişkili bulunmuştur (100).

2.5.2.5.Osteopontin

Osteopontin ekspresyonunda artış meme kanseri, prostat kanseri, kolon kanseri, mide kanseri, HCC, akciğer kanseri, mezotelyoma, multipl myeloma gibi birçok kanserde tümör invazyonu, ileri evre hastalık ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur (101).

Yapılan bir araştırmada osteopontin geninde ekspresyonun HCC'li hastalarda artış göstermiş olduğu, osteopontine spesifik bir antikorun HCC'nin hücrel invazyonunu etkin bir şekilde durdurduğu in-vitro gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada farelerde aynı antikorun HCC'nin akciğer metastazlarını da inhibe ettiği gösterilmiştir (102). 2018'de karaciğer rezeksiyonu yapılan Mısırlı 80 hasta ile yapılan bir çalışmada serum ve dokudan osteopontin ve AFP çalışılmış, çalışma sonuçlarına göre osteopontin HCC erken teşhisinde AFP ile karşılaştırıldığında eşit veya AFP'den daha üstün olduğu sonucu elde edilmiştir (103). Shang ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada da HCC teşhisinde osteopontinin AFP ile birlikte kullanımı değerlendirilmiş, cut-off değerler olarak AFP için 20ng/mL ve osteopontin için 156ng/mL olarak belirlenmiş, çalışmada bu biyobelirteçler kombine edildiğinde HCC teşhisi için sensitivite %95 spesifite de %96 olarak bulunmuştur (104).

2.5.2.6.VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Anjiogenezis genel olarak tüm malign hastalıklarda karsinogeneziste ve hastalık progresyonunda önemli yere sahiptir. Bu bilgiden yola çıkılarak anjiogenezisi stimüle eden VEGF ve inhibe eden endostatin düzeylerinin çeşitli malign hastalıkların seyrindeki yerine dair çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan örneğin Poon ve arkadaşlarının 2004'te yayınladıkları çalışmada VEGF ve endostatinin HCC'deki yerine dair veriler elde edilmiştir. VEGF ve endostatin düzeyleri 108 preoperatif dönemdeki HCC teşhisli hastada ve 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunda ölçülmüştür. VEGF preoperatif HCC hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken endostatin için anlamlı farklılık bulunamamıştır. Yine VEGF

yüksekliği venöz invazyon ve ileri hastalık evresi ile ilişkili bulunurken, endostatin için bu sonuç gözlenememiştir (105).

VEGF'nin HCC'deki yerini konu alan bir başka çalışmada ise yeni HCC tanısı alan 288 hastada IGF-1 (cut-off değer 26ng/mL) ve VEGF (cut-off değer 450pg/mL) düzeyleri değerlendirilmiş, düşük IGF-1 ve yüksek VEGF düzeyleri ileri hastalık bulguları ve düşük surveyle ilişkili bulunmuştur (106).

2.5.2.7.HS-GGT (Hepatoma specific gamma-glutamyl transferase)

Gama-glutamil transpeptidaz (GGT), membrana bağlı olarak işlev gören, glutatyonun indirgenmesi ve diğer gama-glutamil bileşenlerinin hidrolizi gibi reaksiyonlarda aktivite gösteren bir enzimdir (107). GGT izoenzimlerinden I', II, ve II' bantları hepatoma spesifik GGT izoenzimleri olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada GGT elektroforezde 11 izoenzime ayrılmış, bunlardan GGT-II izoenzimi HCC hastalarında %90 oranında pozitif bulunmuştur. Bunun yanında akut veya kronik hepatitli hastalarda, ekstrahepatik tümörü olanlarda, gebelerde ve sağlıklı kontrol grubunda genel olarak isabetli şekilde negatif bulunmuştur. Çalışmada ALP izoenzim-1, alfa-1 antitripsin ve AFP de HCC'li hastaların serum örneklerinden çalışılmış, GGT-II'nin pozitiflik oranının bu belirteçlerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada küçük tümör boyutu olan 14 HCC'li hastada GGT-II pozitifliği %78,6 iken AFP pozitifliği bu hastalarda %50 olarak görülmüştür (108).

Bir diğer çalışmada da HCC teşhisli hastalarda HS-GGT biyobelirteç olarak değerlendirilmiş, HCC hastalarında benign karaciğer hastalığı ve ekstrahepatik tümörleri olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HCC hastalarında ortalama HS-GGT düzeyi akut hepatit, kronik hepatit, sirozlu hastalara göre 9-12 kat yüksek bulunmuştur. Cut-off değer olarak 5.5 IU/L baz alındığında sensitivitesi %86,5 bulunmuş olup, çalışmadaki akut hepatitlilerde, ekstrahepatik tümörü olanlarda veya sağlıklı kontrol grubunda pozitiflik saptanmamış, kronik hepatitlilerde de %2,8 pozitiflik saptanmıştır (109).

Ayrıca Zhu ve arkadaşlarının 2013'te yayınladıkları çalışmada, GGT-II'nin AFP veya alfa-L fukosidaz ile birlikte HCC teşhisinde kullanılmasının sensitiviteyi önemli

düzeyde yukarıya çektiği gösterilmiştir (GGT-II ve alfa-L fukosidaz %92.9, GGT-II ve AFP ile %93.8) (110).

2.5.2.8.Üriner TGF-beta1 (transforming growth factor-beta1)

TGF-beta lökositlerde üretilen protein yapıda bir sitokindir. Aktivasyonu sonrası serin-treonin kinaz kompleksi oluşur ve TGF-beta reseptörüne bağlanır, böylece fosforilasyon süreci başlar ve sinyal kaskadı tetiklenir (111,112). Karaciğer parankiminde kronik hasar oluşumunda yeri ortaya konulmuş olan TGF-betanin HCC gelişimine etkisine dair de pek çok yayın mevcuttur (113–115). Bu ilişkinin ortaya konulmasından sonra TGF-betanin üç izoformundan TGF-beta1'in HCC ile ilişkili olan izoform olduğu ve HCC'de TGF-beta1 ekspresyonunda önemli düzeyde artış olduğu ortaya konulmuştur (116,117).

HCC tanısındaki yerini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada TGF-beta1 AFP ile birlikte 94 hastada değerlendirilmiştir. TGF-beta1 için cut-off değer 50 mikrogram/gr/kreatinin, AFP için cut-off değer 100ng/mL olarak belirlenmiş, bu değerlerle spesifite her ikisinde de %99 olarak görülmüştür. Tek başlarına sensitivite değerlendirdiğinde TGF-beta1 için %53.1, AFP için %55.3 olarak görülmüş, kombine edildiklerinde ise sensitivite %84'e tanı doğruluğu ise %90.1'e yükselmiştir (118).

Benzer sonuçları olan diğer çalışmalarla değerlendirildiğinde HCC tanısında AFP kombinasyonu ile değerlendirilebileceği göz önünde bulundurulmakla birlikte, maliyeti ve teknik zorluklar nedeniyle yaygın kullanıma girmemiştir.

2.5.2.9.Alfa-L Fukosidaz

Fukoz bir heksoz deoksi şekerdir. IgE aracılı allerjik reaksiyonlarda karbonhidrat antijen olarak yeri olduğu düşünülmektedir (119). Fukozun hidrolizinde yer alan alfa-L fukosidaz tüm memeli hücrelerinde mevcut olan lizozomal bir enzimdir. alfa-L-fukosid + H₂O $\rightleftharpoons$ L-fukoz + alkol tepkimesinde tepkimesinde katalizör olarak yer almakta, eksikliğinde de metabolik fukosidoz hastalığı görülmektedir.

Alfa-L fukosidazın HCC teşhisindeki önemini değerlendirmek üzere 2020 yılında 18 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz yayınlanmıştır. Sonuçlarına göre alfa-L fukosidazın HCC teşhisinde AFP'ye benzer düzeyde sonuçlar verdiği, birlikte

kullanımlarının tanı isabetliliğini daha da arttırdığı gösterilmiştir (120). Bir başka çalışmada 40 HCC 40 kronik karaciğer hastalığı 40 sağlıklı kontrol grubunda alfa-L fukosidaz düzeylerine değerlendirilmiştir. Enzim düzeyleri HCC grubunda 0.99-26.59 mikromol/L/dak, kronik karaciğer hastalığı grubunda 0.11-4.6 mikromol/L/dak, sağlıklı kontrol grubunda 0.1-1.2 mikromol/L/dak şeklinde sonuçlanmış, medyan değerler ile hesaplanan cut-off değer 2.3 mikromol/L/dak olarak belirlenince sensitivite %90 spesifite %97.5 görülmüştür (121).

2.5.2.10.ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)

ICAM-1 immünoglobülin süper ailesinden olan bir transmembran hücre yüzey glikoproteinidir. IL-1 (interlökin-1) ve TNF (tümör nekrozis faktör) tarafından indüklenmesi sonrası vasküler endotel, makrofaj ve lenfositlerde üretilir (122). Momosaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ICAM-1'in HCC'li hastaların malign dokularındaki hepatositlerde eksprese olduğu, malign olmayan dokulardaki hepatositlerde bu durumun gözlenmediği ortaya konulmuştur (123). Liu ve arkadaşlarının çalışmalarının sonuçları da ICAM-1+ kök hücrelerin HCC'deki etkisi gösterilmiş, ayrıca bu hücrelerin inhibisyonu ile tümör insidansı ve metastazını in vivo azalttığı ortaya konulmuştur (124).

HCC'de ICAM-1'in artmış ekspresyonunun prognozu olumsuz etkilemesi üzerine yapılan bir çalışmada da 236 HCC tanılı hasta preoperatif dönemde değerlendirilmiş, yüksek ICAM-1 düzeyinin ileri TNM evresi, portal ven trombozu, uzak metastaz ve yüksek rekürrens oranıyla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (125).

2.5.2.11.Glypican-3

Glypican-3, HCC başta olmak üzere malign melanom gibi diğer birçok kanserde de ekspresyonu artan bir hücre yüzey proteinidir. GPC3 geni tarafından kodlanmakta olup, mutasyonunda çıkık çene-dil, geniş burun kemeri ve burun ucunda dikleşme şeklinde kaba yüz görünümü ile kendisini gösteren X kromozomuyla ilişkili Simpson-Golabi-Behmel sendromu görülür (126).

HCC'de Glypican-3 ekspresyonu artmakla birlikte, kolanjiokarsinom ve normal karaciğer dokusunda ekspresyonunda artış gözlenmez (127). HCC dışında malign

melanom, berrak hücreli over tümörü, yolk kesesi tümörü gibi neoplazilerde de ekspresyonunun arttığı görülmüştür (128–130).

Yapılan çalışmalarda Glypican-3 pozitifliğinin HCC hastalarında 5 yıllık surveyin belirgin düşük olması ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (131). Belirteç olarak kullanımının dışında Glypican-3'ün HCC ve malign melanomda immünoterapide yeri olabileceğine dair de çalışmalar yayınlanmakta ve araştırmalar devam etmektedir (132,133).

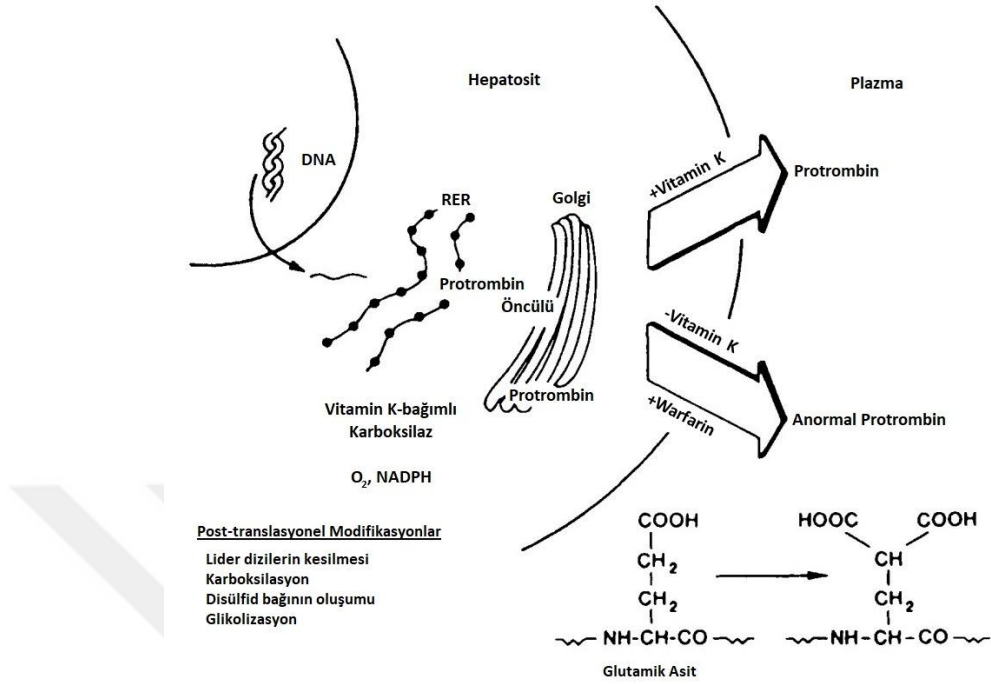
Glypican-3'ün tarama grubu olarak tanımlanan hastalarda tanısal değerine yönelik çalışmalar da mevcuttur. 2011'de Özkan ve arkadaşları tarafından yapılan 75 HCC'li hasta, 55 sirozlu hasta ve 28 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada glypican-3'ün sensitivitesi %61.33 spesifitesi %41.82, AFP için sensitivite %68.57 spesifite %94.55 olarak bulunmuş ve glypican-3'ün tanı açısından kullanışlı bir biyobelirteç olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Yine aynı çalışmada glypican-3'ün prognoz açısından yönlendirici bir belirteç olmadığı sonucu da belirtilmiştir (134).

Glypican-3'ün HCC tanısındaki verimini değerlendirmek üzere 2019'da bir meta-analiz yayınlanmıştır. Geçmiş 11 çalışmanın dahil edildiği bu meta-analizde yine glypican-3'ün HCC tanısında AFP'nin gerisinde kaldığı ortaya konulmuştur (135).

2.6.DES-GAMMA-KARBOKSİ PROTROMBİN (DCP)

PIVKA (protein induced by vitamin K antagonist-II) olarak da bilinen DCP, bir koagülasyon kaskadı proteini olan protrombinin anormal formudur. Karaciğerde üretilen protrombin plazmaya salgılanmadan önce gama-glutamil karboksilaz enzimi tarafından post-translasyonel karboksilasyona uğrar, bu süreç normal hepatositlerdeki endoplazmik retikulumlarda gerçekleşir. HCC'de ise K vitamini bağımlı bu karboksilasyon sürecinde defekt olması dolayısıyla DCP'nin üretildiği ve periferik kanda tespit edilebildiği düşünülmektedir. K vitamini eksikliği veya varfarin gibi K vitamini antagonistlerinin alımı ile de karaciğerdeki K vitamini bağımlı karboksilasyon süreci sekteye uğrar ve des-gama karboksi protrombin serbest şekilde plazmaya salınabilir (13,136). Bu süreç mekanizması Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. DCP'nin hepatositlerde sentezlenme süreci (137)



DCP'nin HCC'deki yerine dair ilk çalışma 1984'te yayınlanmıştır. Liebman ve arkadaşları tarafından yayınlanan bu çalışmada 76 hastanın 69'unda anormal DCP düzeyi olduğu görülmüştür. Böylece ilk olarak HCC'de bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine ve bu konuda umut verici olduğuna dair veriler yayınlanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada K vitamini tüketiminin plazma DCP düzeylerini etkilemediği ve varfarin kullanımının DCP düzeyi sonucu etkileyebileceği de gösterilmiştir (138).

21.yy'a kadar yapılan çalışmalarda DCP'nin genel olarak EIA (enzyme immunoassay) yöntemiyle çalışıldığı görülmektedir. Bu yöntem ile yapılan çalışmalarda DCP'nin düşük tümör hacmi olan HCC'li hastaları tespit etmekte sensitivitesinin düşük olduğu değerlendirilmiş, 21.yy ile birlikte DCP düzeyi tetkikinde daha yüksek sensitivite imkanı sağlayan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemine geçilmiştir (139–141).

DCP'nin HCC dışında alkolik karaciğer hastalığında GGT dışında bir alternatif bir belirteç olarak kullanılabileceğine dair Ohhira ve arkadaşları tarafından 1999'da bir çalışma yayınlanmıştır (142). Sonrasında devam eden araştırmalarda DCP ile

birlikte NX-DCP-R de biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Saito ve arkadaşlarının 2016'da yayınladıkları, 703 alkolik karaciğer hastalığı teşhisli hastalar ve kontrol grubuyla yapılan çalışmada alkolik karaciğer hastalığında DCP düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı ancak NX-DCP-R'nin benzer artışı göstermediği görülmüştür (143). NX-DCP-R'nin değerlendirildiği bir başka çalışmada da kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer fibrozisinin öngörülmesine dair noninvaziv bir yöntem olarak değerlendirilebileceğine dair sonuca ulaşılmıştır (144). Bunun dışında NX-DCP'nin sirotik HCC'lerde karaciğer fonksiyonu belirteci olarak kullanılabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (145).

DCP'nin HCC'de tanı aygıtı olarak kullanılmasına yönelik klinik araştırmaların genelde Uzakdoğu ülkelerinde yapıldığı görülmektedir. Yayımlanan pek çok çalışmanın ardından çeşitli meta-analizler de yayınlanmıştır. Örneğin bunlardan 2011'de Çin'de yayınlanan bir meta-analizde 20 araştırma ele alınmış, 3'ü prospektif 17'si retrospektif bu çalışmalarda toplamda 5911 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaların 9'unda kontrol grubu olarak kronik hepatitli ve sirozlu hastalar, 11'inde sirozlu hastalar kullanılmıştır. Veriler derlenerek sonuçlar değerlendirildiğinde DCP'nin HCC tanısında sensitivitesi %67, spesifitesi %92 olarak bulunmuştur (146).

Yayımlanan bir başka meta-analizde HBV'ye sekonder HCC olgularında DCP'nin tanısal değeri ele alınmıştır. Chen ve arkadaşlarının 2018'de yayınladıkları meta-analizde Haziran 2016-Mart 2018 arasında Zhejiang Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki HBsAg veya HBV DNA pozitif olan ve histolojik olarak HCC teşhisi almış olan, çeşitli zamanlarda DCP düzeyi elde edilmiş 459 hasta dahil edilmiştir. Hastaların DCP düzeyleri enzim immünoassay yöntemiyle çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlarda DCP'nin bu hastalarda sensitivitesi %71, spesifitesi %93 olarak görülmüştür (147).

DCP'yi AFP ve AFP-L3 gibi diğer biyobelirteçlerle kombine edilmesinin tanısal değerine yönelik olarak 2020'de yayınlanan güncel bir çalışmada 13 çalışmadan 3516 HCC'li hasta değerlendirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yayınladıkları bu meta-analizde HCC'li hastalarda AFP+AFP-L3+DCP kombine kullanımıyla sensitivitenin %88, spesifitesinin %79 olduğu gösterilmiştir (148).

HCC'nin serum biyobelirteçleriyle tespit edilmesine dair süreç içerisinde yapılan çalışmalarda çeşitli skorlama modelleri geliştirilmiştir. Bunlardan birisi olan GALAD skoru cinsiyet, yaş, AFP-L3, AFP ve DCP gibi serolojik biyobelirteçler ile kronik karaciğer hastalığı zemininde HCC gelişimi üzerine temellendirilen bir model olup 2014'te Johnson ve arkadaşlarının modeli yayınladıkları çalışmanın ardından çeşitli araştırmaların konusu olmuştur (149). Bunlardan 2018'de Yang ve arkadaşları tarafından HCC tanısında GALAD skorunu karaciğer USG'si ile karşılaştıran ve GALAD skorunu USG ile birleştiren GALADUS skoru geliştirilmesiyle ilgili tek merkezli bir kohort çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada belirlenen cut-off değerlere göre GALAD skoru için AUC değeri (area under the ROC curve-ROC eğrisinin altında kalan alan) HCC tanısı olanlarda 0.95, erken evre HCC'de 0.92 olarak bulunmuş olup, USG ile değerlendirilenlerde AUC 0.82 olarak bulunmuştur. Çalışmada değerlendirilen GALADUS için ise AUC 0.98 (sensitivite %95, spesifite %91) olarak gösterilmiştir (150). Bu sonuç poliklinik şartlarında hızlıca değerlendirilebilecek yöntemlerle HCC ön tanısının başarıyla sonuçlandırılabilmesine dair umut vermektedir.

Best ve arkadaşlarının 2020'de yayınladıkları bir diğer çalışmada da GALAD skorunun NASH hastalarında erken HCC tanısındaki yerine dair veriler yayınlanmıştır. Çalışmaya Almanya'daki sekiz merkezden HCC takipli 125 hasta ve NASH takipli 231 hasta vaka kontrol çalışması olarak, Japonya'da HCC gelişme riski açısından 167 ay boyunca takip edilen 389 NASH teşhisli hasta da kohort çalışma olarak dahil edilmiş ve GALAD skorları ile HCC gelişme riskleri açısından değerlendirilmişlerdir. Çalışmanın sonuçları GALAD skorlama sisteminin herhangi bir evredeki HCC için %68 sensitif %95 spesifik olduğunu gösterdi (AUC:0.96). Aynı zamanda bu çalışma GALAD skorunun HCC teşhisi alan NASH tanılı hastalarda sirozlu olan (AUC:0.93) ve sirozlu olmayan (AUC:0.98) alt gruplarında da tutarlı olduğunu gösterdi (151).

Bu çalışmaların ardından Ocak 2023'de Guan ve arkadaşları tarafından kronik karaciğer hastalığı olanlarda HCC teşhisinde GALAD skorunun performansına dair bir meta-analiz yayınlanmıştır. Belirlenen kriterlere uygun 15 çalışma 19021 kronik karaciğer hastalığıyla takipli hasta ile yapılan derlenen veriler GALAD skorunun

herhangi bir evredeki HCC'yi saptamada %82 sensitivite ve %89 spesifiteye sahip olduğunu, erken evre HCC için de bu skorlama modelinin %70 oranında tespit sağlayabildiğini göstermiştir (152).

2.7.EVRELEME

Klinik uygulamalarda en sık TNM, CLIP, BCLC gibi evreleme metotları kullanılmakla birlikte Okuda, French, CUPI, JIS, ER gibi evreleme yöntemleri de bulunmaktadır. Ayrıca sirozda kullanılan Child-Pugh evrelemesinin HCC gelişmiş hastalarda da karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilebileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (153–155).

2.7.1.BCLC Evrelemesi (Barcelona Clinic Liver Cancer)

BCLC evrelemesi karaciğerdeki tümör sayı ve büyüklüklerini, genel performans durumunu ve Child-Pugh skorlaması ile karaciğer fonksiyonlarının birlikte değerlendirildiği bir sistem olup 1999'da Llovet ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışma sonrası gündeme gelmiştir (156). Zaman içerisinde BCLC sadece HCC evreleme sistemi olarak kalmamış, HCC'de prognoz beklentisi ve tedaviye yönelik olarak da modaliteler sunan, periyotlarla güncellenen geniş bir HCC takip sistemine dönüştürülmüştür (157). Yeni çalışmalarda BCLC alt grupları için de tedavi modaliteleri ve prognostik öngörülere dair yayınlar göze çarpmaktadır (158,159).

Tablo 2.1.BCLC Evrelemesi

Evre	Tanım	Beklenen Survey
Evre 0	≤2cm solit tek nodül, korunmuş karaciğer fonksiyonu, performans skoru 0	>5 yıl
Evre A	≤3cm solit tek nodül veya ≤3cm olan ≤3 sayıda nodül, performans skoru 0	>5 yıl
Evre B	Multinodülerite, korunmuş karaciğer fonksiyonu, performans skoru 0	Transplantasyona uygun adaylarda >5 yıl, TAKE seçeneği uygun görülen hastalarda >2.5 yıl, sistemik tedavi alan hastalarda >2 yıl
Evre C	Portal invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım, korunmuş karaciğer fonksiyonu, performans skoru 1-2	>2 yıl
Evre D	Herhangi bir tümör yükü, karaciğer yetmezliği, performans skoru 3-4	3 ay

2.7.2.CLIP Evrelemesi (The Cancer of the Liver Italian Program)

CLIP ilk kez 1999’da Chevret ve arkadaşları tarafından Avrupa’nın farklı merkezlerinde takip edilen HCC teşhisli 761 hastanın 30 ay boyunca takibinden elde edilen verilerle düzenlenen bir evreleme yöntemidir (160). Evrelemede skorlaması HCC hastasındaki karaciğer fonksiyonlarının Child-Pugh evrelemesine göre aldığı puan, tümör morfolojisi (uninodüler, multinodüler veya masif), AFP düzeyi, portal ven trombozu varlığına göre yapılmaktadır. Toplam alınan skorlar 0-6 aralığında olup, alınan skor ile prognoza dair öngörü imkanı sunmaktadır. BCLC gibi evreye yönelik olarak tedavi modalitesi seçeneği sunmamaktadır.

Hastaların CLIP skortama sistemi üzerinden aldıkları toplam skorları ile surveyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada hastaların CLIP skorları 0, 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 olan hastalarda surveyler 31, 27, 13, 8, 2 ve 2 ay olarak bulunduğu gösterilmiştir (161).

Tablo 2.2.CLIP Evrelemesi

CLIP Değişkenleri	Skor
Child-Pugh Evresi	
A	0
B	1
C	2
Tümör Morfolojisi	
Uninodüler	0
Multinodüler	1
Masif kitle	2
AFP Düzeyi	
<400 ng/dL	0
>400 ng/dL	1
Portal Ven Trombozu	
Yok	0
Var	1

CLIP skorlamasına yapılan çoğu eleştiri survey göstergelerinin 4-6 skorları arasında geniş hasta gruplarının reel survey sonuçlarından ciddi sapma göstermesi üzerine olup, bu duruma alternatif olarak modifiye CLIP ve JIS (the Japan Integrated Staging) gibi yeni metotlar sunulmuştur (162,163).

2.7.3.TNM Evrelemesi

TNM evrelemesi primer tümör boyutu ve invazyonu, vasküler invazyon, bölgesel lenf nodu metastazı olup olmaması, uzak metastaz olup olmaması üzerine sistematize edilen bir evrelendirmeyi içeren ve genel olarak malign solid organ tümörlerinde kullanılan bir sistemdir. Evrelemeyi geliştiren AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından 1977'den beri belirli periyotlarla revize edilmekte olup, HCC için son edisyon 2017'de sekizinci edisyon olarak yayınlanmıştır (164). TNM evrelemelesinin HCC'deki yeri, karaciğerin fonksiyonel kapasitesini ele almamasından dolayı tartışma konusudur (165).

Tablo 2.3.1.HCC için AJCC 2017 Güncel TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T)	
Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	≤2 cm soliter tümör veya >2 cm damar invazyonu olmayan tümör
T1a	≤2 cm soliter tümör
T1b	>2 cm damar invazyonu olmayan tümör
T2	>2 cm damar invazyonu olan soliter tümör veya hepsi ≤5 cm multiple tümörler
T3	En az bir tanesi >5 cm olan multiple tümörler
T4	Portal ven veya hepatik venin majör dalına invaze, veya safra kesesi dışındaki çevre organlara invazyonu olan veya visseral peritonu perfor eden, herhangi bir büyüklükte olan tek/multiple tümör
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
Nx	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodu
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.3.2.AJCC Prognoz Grupları

	T	N	M
Evre 1A	T1a	N0	M0
Evre 1B	T1b	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3A	T3	N0	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
Evre 4A	Herhangi T	N1	M0
Evre 4B	Herhangi T	Herhangi N	M1

AJCC'nin güncel HCC TNM evrelemede ayrıca tümör dokusunun histolojik diferansiyasyon düzeyi (G1 iyi diferansiye, G4 andiferansiye) ve fibrozis skoru da yer almaktadır (F0:fibrozis skoru 0-4, F1:fibrozis skoru 5-6) (166).

2.7.4.Child-Pugh Evrelemesi

Karaciğer sirozu evrelemede kullanılan Child-Pugh evrelemesi, özellikle karaciğer sirozuna sekonder gelişen HCC olgularında karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde diğer evreleme metotlarıyla birlikte kullanılabilir (167).

Tablo 2.4.Child-Pugh Evrelemesi (Total Skor 5-6:A, 7-9:B, 10-15:C)

	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta-İleri
Bilirubin	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Albümin	>3.5 g/dL	2.8-3.5 mg/dL	<2.8 mg/dL
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4

2.8.TEDAVİ

HCC için karaciğer sirozunda olduğu kliniğe en belirgin katkıyı sağlayan ve surveyi en fazla süre uzatan tedavi çözümü tümör rezeksiyonu, karaciğer transplantasyonu ve RFA'dır (radyofrekans ablasyon) (168–170). Ancak ne yazık ki

kronik karaciğer hastalığı olanların tarama programlarına katılım oranının düşük olması ve HCC'nin sıklıkla ileri evrelere kadar semptom göstermemesi dolayısıyla çoğu hasta bu küratif tedavi seçeneklerini kaybetmektedir. Ortalama median survey 6-20 ay olarak hesap edilmekte olup, ABD'de 2 yıllık survey %50'nin altında ve 5 yıllık survey %10 olarak bulunmuştur (171).

2.8.1.Parsiyel Karaciğer Rezeksiyonu

HCC erken evrede tespit edilebildiğinde küratif tedavi seçeneği sunabilen parsiyel tümör rezeksiyonu, hastalara sunduğu diğer tedavilere göre daha uzun survey ve transplantasyon tercih edilen hastalardaki gibi immunsupresif tedaviye gereksinim duyulmaması ve benzeri sıklıkta takip gerektirmemesi gibi özellikleriyle ön plana çıkmamaktadır. Karaciğer fonksiyonları korunmuş, soliter uninodüler lezyonu olan, portal hipertansiyonu veya vasküler invazyonu olmayan hastalar uygun parsiyel rezeksiyon adaylarıdır.

Kasım 2022'de yayınlanan soliter lezyonu olan 119 HCC'li parsiyel hepatektomi yapılmış hasta ile yapılan bir çalışmada rekürrensten bağımsız median survey 26.6 ay 5 yıllık survey %37.8 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada preoperatif AFP >7ng/mL olması, portal ven invazyonu ve siroz varlığı rekürrens ve surveyi kısaltma riskleri olarak belirlenmiş, median survey risk faktörü olmayanlarda 65 ay, bir risk faktörü olanlarda 36 ay ve iki risk faktörü olanlarda 8.9 ay olarak gösterilmiştir (172). Yayınlanmış başka çalışmalarda da seçilmiş hasta gruplarında 5 yıllık survey %60-75 olarak gösterilmiştir (173,174). Genel olarak soliter tümörü <5cm olanlarda yanıtın daha iyi olduğu düşünülmektedir. TNM evre 3 ve 4 hastalarda rezeksiyon önerilmemekte olup, güncel BCLC önerilerinde ise rezeksiyon önerilen hastalar kısıtlı olup, soliter nodülü olan, karaciğer fonksiyonları korunmuş, performans skoru 0 olan hastalarda portal basınç ve bilirubin düzeyi normal olan hastalarda parsiyel hepatektomi önerilmektedir (157).

2.8.2.Karaciğer Transplantasyonu

HCC hastalarının karaciğer transplantasyonu için 1996'da yayınlanan Milan kriterleri hâlâ yaygın olarak tercih edilmekte olup, ≤ 5 cm soliter lezyonu veya her biri ≤ 3 cm en fazla 3 lezyonu olan, görüntülemelerle vasküler invazyonu ve ekstrahepatik metastazı olmadığı tespit edilen hastalar karaciğer transplantasyonuna

uygun görülmektedir (175). Ayrıca sirotik karaciğeri olanlarda bu açıdan da tedavi olanağı sağlamaktadır. HCC hastalarında karaciğer transplantasyonun surveye katkısını değerlendiren 2021 tarihli bir meta-analizde HCC teşhisi alan ve karaciğer transplantasyonuna giden 40495 hastanın %13'ünde rekürrens olduğu görülmüş, HBV'ye sekonder sirozu olanlarda ve Asyalı grupta rekürrensin daha sık olduğu gösterilmiştir (176).

2.8.3.Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA termal enerji ile malign veya şüpheli malign olan hücrelerin nekroza uğratılması prensibi ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Karaciğer hastalıkları dışında klinik pratikte böbrek ve tiroid hastalıklarında da kullanılmaktadır. HCC'de parsiyel hepatektomi veya karaciğer transplantasyonu için uygun bulunmayan BCLC Evre 0-A ve sirotik HCC'lerde Child A-B hastalarda önerilen tedavi yöntemidir (157). Yaklaşık olarak hastaların %30-35'inde tercih edilen tedavi yöntemidir (177).

Genelde solit ≤ 3 cm tümörü olanlarda önerilmekle birlikte, ≤ 5 cm olarak belirlenmesinin daha fazla hastaya katkısının olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (178). Cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu hastalarında 5 yıllık survey %60-80 olarak gösterilirken, RFA için de benzer sonuçlar ortaya konulmaktadır (179).

2.8.4.Radyasyon Segmentektomi

Erken evre ve korunmuş karaciğer fonksiyonu olan hastalarda gündeme gelen yeni tedavi yöntemlerindendir. Genel olarak ≤ 5 cm lezyonları olanlar tercih edilmekle birlikte henüz kriterleri tam olarak belirlenmemiştir. İlk olarak 2011'de Riaz ve arkadaşlarının yayınıyla gündeme gelen tedavi yöntemi, 2 veya daha az segmentin radyoembolizasyonu prensibine dayanmaktadır. Bahsedilen çalışmada 84 HCC teşhisli ve segmental ^{90}Y radyoembolizasyonu için uygun adaya tedavi uygulanmış, hastaların sadece %9'unda grade 3-4 biyokimyasal toksisite görülmüş ve median survey 26.9 ay olarak gösterilmiştir (180). 2018'de Lewandowski ve arkadaşları tarafından yayınlanan, Child A ≤ 5 cm soliter tümörü olan 70 HCC'li hastada yapılan çalışmada da median survey 6.7 yıl olarak bulunmuş, 1-3-5 yıllık survey oranları da %98, %66 ve %57 olarak gösterilmiştir (181).

2.8.5. Transkateter Arteriyel Kemo-Embolizasyon (TAKE)

TAKE, HCC’de malign diferansiyasyon gösteren hücrelerin ağırlıklı olarak hepatik arterden beslendiği sonucuna dayanan bir tedavi metodu olup, tümörün vasküler beslenmesini engellemek ve sitotoksik uygulamalar yapmak amacıyla geliştirilmiştir (182). Büyük veya multinodüler HCC’de nispeten korunmuş karaciğer fonksiyonu olanlarda vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım yoksa öne çıkan tedavidir (157,183). Hepatik ensefalopati, sarılık ve varis kanamaları gibi dekompanse karaciğer hastalığı varlığını gösteren klinik durumlarda TAKE kontrendikedir (184).

2.8.6. Sistemik Tedavi

Konvansiyonel sistemik sitotoksik kemoterapiler artık HCC’de tercih edilmemekte olup, hedefe yönelik tedaviler tercih edilmektedir. BCLC kılavuzunda Evre B olup multinodüler, diffüz, infiltratif ve her iki loba yayılmış olanlarda veya Evre C olanlarda sistemik hedefe yönelik tedavi önerilmekte olup, bu hastalardaki survey beklentisinin >2 yıl olduğu ifade edilmektedir.

Birinci sıra tedavi olarak mümkünse atezolizumab+bevacizumab veya durvalumab+tremelimumab, mümkün değilse sorafenib veya lenvatinib veya durvalumab verilmesi, yanıtı olmayanlarda ikinci sıra tedavi olarak sorafenibi tolere edebilenlerde regorafenib veya cabozantinib, eğer AFP >400ng/mL ise ramucirumab verilmesi önerilmekte olup, diğer hastaların ikinci sıra tedaviler klinik çalışmalarına yönlendirilmesi önerilmektedir. Üçüncü sıra tedavi olarak ise yalnız cabozantinib seçeneği sunulmaktadır (157).

2.8.7. Diğer Tedaviler

2.8.7.1. Perkütan Etanol Ablasyonu

Hepatik rezervin düşük olması dolayısıyla cerrahi tedaviler için uygun bulunmayan küçük boyutlu HCC’li hastalarda tercih edilen bir yöntem iken artık yerini RFA’ya bırakmıştır.

2.8.7.2. Kriyoablasyon

Joule-Thomson etkisiyle tümörde donma-çözülme uygulamasına dayanan kriyoablasyon, cerrahi yöntemlere için uygun aday olmayan hastalarda alternatif

tedavi yöntemlerinden birisidir. Lokalizasyonu dolayısıyla RFA açısından riskli bulunan hastalarda ablasyon yöntemi olarak tercih edilen tedavidir. Kriyoablasyondaki buz topunun iyi görüntülenebilmesi, hastalarda ciddi bir ağrıya neden olmaması ve vasküler yapılar ile safra kesesinde ciddi bir hasara yol açmaması gibi RFA'ya üstün yönleri bulunmaktadır (185).

2.8.7.3.Radyoterapi

HCC'de radyoterapi majör vasküler tutulumu olan, unrezektabl HCC'lerde lokal kitle kontrolü sağlama amacıyla uygulanabilecek tedavi yöntemidir. Metastatik HCC'lerde de palyasyona katkı sağlaması amacıyla tercih edilebilmektedir. Ayrıca cerrahi rezeksiyon sonrası mikrovasküler invazyonları olanlarda veya tümörü büyük vasküler yapılara yakın olanlarda adjuvan radyoterapi, surveye önemli katkısı dolayısıyla önerilmektedir (186).

3.MATERYAL VE METOT

Prospektif olarak tasarlanmış olan bu araştırmaya 01 Ocak 2023-30 Haziran 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran HCC, karaciğer sirozu, kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu olarak bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı veya malignite öyküsü olmayan ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan olgular dahil edildi. Ayrıca, HCC ve karaciğer sirozu tanılı hastalar kendi içerisinde HBV pozitif ve non-HBV olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. Tüm hasta grupları için yaş ≥ 18 olması
2. Karaciğer sirozu grubuna dahil edilenlerde, USG veya MR görüntüleme ile kronik parankimal karaciğer hastalığının teyidi
3. HCC tanılı hastalar için BT veya MR ile tipik görüntü tespit edilmesi ve/veya histopatolojik olarak hepatosellüler karsinom tespiti
4. Aydınlatılmış onam formunu imzalanması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Yaş <18 olması
2. Gebelik durumu
3. Aktif GİS kanama varlığı
4. Bilinen siroz dışı koagülopati varlığı
5. Karaciğer metastazı yapan kanser varlığı
6. Aktif interferon tedavisi kullanılması
7. Aktif K vitamini veya K vitamini antagonisti tedavisi kullanılması
8. Aydınlatılmış onam formunun imzalanmaması

Tüm olgulardan tek seferde plazma numunesi alınarak des-gamma karboksi protrombin (DCP) düzeyi çalışıldı (sağlıklı kontrol grubu, sadece HCC tanısında DCP'nin ideal sınır [cut-off] değerinin belirlenebilmesi için değerlendirmeye alındı). Kronik HBV enfeksiyonu, karaciğer sirozu ve HCC ile takipli hastalarda DCP düzeyi ile eşzamanlı rutin biyokimyasal test sonuçları ve AFP düzeyi de değerlendirildi.

3.1.Kan Örneklerinin Eldesi

150 hasta ve 95 sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen, bilinen karaciğer hastalığı olmayan birey olmak üzere toplamda 245 gönüllüden 8-12 saat açlık sonrası, 08:00-10:00 saatleri arasında K2 EDTA içeren tüplere venöz kan alındı. Alınan örnekler bir saat içerisinde 3000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen plazma örnekleri ayrıldı. Ayrılan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C derin dondurucuda muhafaza edildi. Çalışmaya alınacak örnekler -80°C derin dondurucudan çıkarılarak sırasıyla -20°C derin dondurucuda, +4°C buzdolabında ve oda sıcaklığında bekletilerek çözüldü. Çözülen örnekler çalışılmadan önce vortekslenerek homojen hale getirildi.

3.2.Human Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan plazmalarında DCP seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E6840Hu, Lot:20302004, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi.

3.3.Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- DCP standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune ilave edildi ve sadece numune kuyucuklarına 10 µL anti-DCP antikor eklendi.
- Daha sonra kör (blank) kuyucuğu hariç her bir kuyucuğua 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.

3.4.Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 50 µL Substrat çözeltisi A eklendi. Ardından bütün kuyucuklara 50 µL Substrat çözeltisi B ilave edildi. 37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.
- Bu çalışmanın % CV değeri %8.73 olarak bulundu.

3.5.İstatistiksel Veri Analizi

Verilerin analizinde IBM SPSS 26.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%); ölçümsel veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile sunuldu. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi, korelasyon katsayısı hesaplandı.

DCP test sonuçları ROC analizi ile değerlendirildi ve tanısal açıdan optimal cut-off değeri elde edildi. AFP düzeyinin belirlenmesinde ELISA metodu kullanıldı ve optimal cut-off değeri ROC analizi ile saptandı. DCP ve AFP için sensitivite, spesifite, negatif prediktif değeri ve pozitif prediktif değeri hesaplandı.

p-değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 245 olgu dahil edildi; kronik HBV enfeksiyonu ile takip edilen 70 hasta (%28,6), karaciğer sirozu olan 64 hasta (%26,1), HCC tanısı olan 16 hasta (%6,5) ve sağlıklı kontrol grubunda 95 kişi (%38,8) mevcuttu. Karaciğer sirozlu hastaların 24'ü (%37,5) ve HCC'lilerin 6'sı (%37,5) HBV pozitifli.

Çalışmada yer alan tüm olguların 123'ü kadın idi (%50,2). Sağlıklı kontrol grubunun %66'sı, kronik HBV grubunun %41'i, siroz grubunun %38'i, HCC'lilerin %13'ü kadın idi. Hasta gruplarına göre kontrol grubunda kadınlar daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş ortalaması $53,6 \pm 16,4$ idi (erkeklerde $50,6 \pm 17,3$ ve kadınlarda $56,8 \pm 14,6$). Gruplar arasında yaş açısından yapılan değerlendirmede; sağlıklı kontrol ve kronik HBV gruplarındaki olguların, siroz ve HCC gruplarındakilere göre daha genç olduğu tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Tüm olguların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş)

	Sağlıklı Kontrol n: 95	Kronik HBV n: 70	Siroz n: 64	HCC n: 16	<i>p</i>
Kadın cinsiyet, n (%)	63 (66)	29 (41)	24 (38)	2 (13)	< 0.001
Yaş, ort±ss	51,2±18,6	48,9±13,0	60±13,6	62,7±16,1	< 0.001

* HBV: Hepatit B virüsü, HCC: Hepatosellüler karsinom, n: Olgu sayısı, ort: Ortalama, ss: Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın 55'i (%36,7) kadın idi. Kronik HBV'lilerin %41'i, sirozluların %38'i, HCC'lilerin %13'ü kadın idi. Sadece hasta grupları dikkate alındığında, gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,094$). Hasta grupları arasında yaş açısından yapılan değerlendirmede ise; kronik HBV grubundaki olguların, siroz ve HCC gruplarındakilere göre daha genç olduğu tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Sirozlu hastalar ile HCC'li hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Hasta gruplarının demografik özellikleri (cinsiyet, yaş)

	Kronik HBV n: 70	Siroz n: 64	HCC n: 16	<i>p</i>
Kadın cinsiyet, n (%)	29 (41)	24 (38)	2 (13)	0.094
Yaş, ort±ss	48,9±13,0	60±13,6	62,7±16,1	< 0.001

HBV: Hepatit B virüsü, HCC: Hepatosellüler karsinom, n: Olgu sayısı, ort: Ortalama, ss: Standart sapma

Tüm hasta gruplarının biyokimyasal tetkiklerine (ALT, AST, GGT, ALP, LDH, albümin, total bilirubin, INR), tümör belirteçlerine (AFP, DCP) ve siroz ile HCC gruplarının kreatinin ve sodyum düzeylerine ait tanımlayıcı parametrelerin düzeyleri Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Tanımlayıcı parametrelerin detaylı dökümü

	Ortalama±Standart Sapma			Ortanca		
	1*	2**	3***	1	2	3
ALT (5-40 U/L)	30,1±21,7	33,6±24,5	38,5±24,7	23 (10-141)	24 (7-127)	40 (9-93)
AST (5-40 U/L)	26,3±10,5	48,9±52,5	59,3±54,3	24 (13-88)	34 (14-333)	39 (19-213)
GGT (0-55 U/L)	30,6±29,2	84,8±84,5	161,1±191,7	20 (11-204)	55 (12-435)	74 (15-695)
ALP (30-120 U/L)	77,2±30,4	135,3±129,9	180,7±158,1	75 (19-201)	105 (41-996)	108 (46-593)
LDH (0-250 U/L)	206,6±58,4	237,4±84,8	277,2±133,1	197 (107-399)	221 (133-513)	221 (181-650)
Albümin (35-52 g/L)	42,4±3,1	35,5±6,8	34,8±9,0	42,4 (33,5-49,4)	37,2 (20,5-46,5)	36,9 (22,9-46)
Total Bilirubin (0,3-1,2 mg/dL)	0,7±0,3	1,6±1,6	1,8±1,7	0,6 (0,3-2)	1,1 (0,4-11,2)	0,9 (0,5-5,1)
INR (0,85-1,15)	0,9±0,1	1,1±0,2	1,0±0,2	0,9 (0,8-1,4)	1,0 (0,8-1,6)	0,9 (0,8-1,6)
Kreatinin (0,67-1 mg/dL)	-	1,1±1,1	1,0±0,4	-	0,9 (0,4-7,8)	0,9 (0,6-1,8)
Sodyum (135-145 mEq/L)	-	136,7±4,1	137,9±2,2	-	137 (121-142)	139 (135-141)
DCP (0-7 ng/mL)	10,5±5,5	9,9±7,5	13,4±6,2	8,1 (0,9-23,2)	7,0 (4,8-52)	12,8 (5,5-24,1)
AFP (0-6 mcg/L)	6,3±22,2	535,7±4248,9	171,3±488,9	2,8 (0,9-188,4)	3,6 (0,7-33996)	8,0 (1,7-1961)

*Kronik HBV grubu, **Siroz grubu, ***HCC grubu

ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, GGT: gamma-glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz, LDH: laktat dehidrojenaz, INR: uluslararası normleştirilmiş oran, DCP: des-gamma karboksi protrombin, AFP: alfa-feto protein,

Hasta grupları arasında ALT düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, AST, GGT, ALP, LDH düzeyleri HCC grubunda kronik HBV ve siroz grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek görüldü. Benzer şekilde AST, GGT, ALP, LDH düzeyleri siroz grubunda kronik HBV grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. Albümin düzeyleri kronik HBV grubunda siroz ve HCC grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek

saptandı. Total bilirubin düzeyleri siroz ve HCC grubunda kronik HBV grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. Kronik HBV ile enfekte olan tüm hastalardaki (n=96) HBsAg ve HBV DNA düzeyleri analiz edildiğinde HBsAg düzeylerinin kronik HBV grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu saptanırken, HBV DNA düzeylerinin siroz grubunda diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p<0.001 ve p=0,035). Siroz ile takip edilenler ile sirotik zemini olan HCC hastalarında MELD-Na skoru düzeyleri ikili olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,267). DCP ve AFP düzeyleri HCC grubunda kronik HBV ve siroz grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,009 ve p=0,023). Gruplar arasında tanımlayıcı parametreler açısından yapılan istatistiksel değerlendirme Tablo 3.4'te özetlenmiştir.

Tablo 3.4. Tanımlayıcı parametrelerin hasta gruplarında değerlendirilmesi

Parametreler	Kronik HBV	Siroz	HCC	p değeri
ALT	30,1±21,7	33,6±24,5	38,5±24,7	0,392
AST	26,3±10,5	48,9±52,5	59,3±54,3	<0.001
GGT	30,6±29,2	84,8±84,5	161,1±191,7	<0.001
ALP	77,2±30,4	135,3±129,9	180,7±158,1	<0.001
LDH	206,6±58,4	237,4±84,8	277,2±133,1	0,031
Albümin	42,4±3,1	35,5±6,8	34,8±9	<0.001
Total Bilirubin	0,7±0,3	1,6±1,6	1,8±1,7	<0.001
INR	0,9±0,1	1,1±0,2	1±0,2	0,016
Kreatinin	-*	1,1±1,1	1±0,4	0,681
Sodyum	-*	136,7±4,1	137,9±2,2	0,555
HBsAg**	3933,5±2322,9 (n=70)	1195,7±2257,1 (n=24)	819,7±1790,9 (n=2)	<0.001
HBV DNA**	2005,9±10950,4 (n=70)	6536,1±31835,9 (n=24)	7,6±17 (n=2)	0,035
MELD-Na	-*	12,6±4,8	11,4±6,4***	0,267
DCP	10,5±5,5	9,9±7,5	13,4±6,2	0,009
AFP	6,3±22,2	535,7±4248,9	171,3±488,9	0,023

*Sirozlu hastalar ve HCC'liler arasında olan ikili istatistiksel anlamlılık analiz edilmiştir. **HBsAg ve HBV DNA düzeyleri yalnızca kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda analiz edilmiştir. ***Sadece siroz zemininde HCC gelişen hastalar MELD-Na ikili analizine dahil edilmiştir. ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, GGT: gamma-glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz, LDH: laktat dehidrojenaz, INR: uluslararası normleştirilmiş oran, HBsAg: hepatit B virüs yüzey antijeni, MELD-Na: son dönem karaciğer hastalığı modeli-sodyumla düzeltilmiş, DCP: des-gamma karboksi protrombin, AFP: alfa-feto protein

Tanımlayıcı parametrelerin DCP düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan korelasyon analizinde, HCC'li olgulardaki majör kitle boyutu da dahil olmak üzere herhangi bir parametre ile DCP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Tanımlayıcı parametrelerin DCP ile korelasyon analizi

	<i>p</i> değeri
Yaş	0,322
ALT (5-40 U/L)	0,561
AST (5-40 U/L)	0,141
GGT (0-55 U/L)	0,956
ALP (30-120 U/L)	0,728
LDH (0-250 U/L)	0,857
Albümin (35-52 g/L)	0,187
Total Bilirubin (0,3-1,2 mg/dL)	0,452
INR	0,099
Kreatinin (0,67-1 mg/dL)	0,840
Sodyum (135-145 mEq/L)	0,654
HBsAg (<1 COI)	0,304
HBV DNA (<10 IU/mL)	0,656
MELD-Na skoru	0,498
HCC Kitle Boyutu	0,624
AFP (0-6 mcg/L)	0,407

ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, GGT: gamma-glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz, LDH: laktat dehidrojenaz, INR: uluslararası normleştirilmiş oran, HBsAg: hepatit B virüs yüzey antijeni, MELD-Na: son dönem karaciğer hastalığı modeli-sodyumla düzeltilmiş, AFP: alfa-feto protein

Tüm olgularda DCP düzeyleri çalışıldı. Sağlıklı kontrol grubu ortalaması $4\pm 1,2$ ng/mL, kronik HBV grubu ortalaması $10,5\pm 5,5$ ng/mL, siroz grubu ortalaması $9,9\pm 7,5$ ng/mL ve HCC grubu ortalaması $13,4\pm 6,2$ ng/mL idi (Tablo 3.6).

DCP düzeyi tüm olgu gruplarında karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunda tüm gruplara göre anlamlı düzeyde düşüktü. Hasta grupları karşılaştırıldığında ise kronik HBV ile siroz grubu arasında DCP düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,093$). Benzer şekilde kronik HBV grubu ile HCC grubu arasında da DCP düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,445$). Bunlarla birlikte sirozlu hastalar ile HCC grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,017$). HCC-HCC dışı hastalar olarak karşılaştırıldığında ise HCC'li hastalarda HCC dışı hastalara göre DCP düzeyi anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,009$) (Tablo 3.6).

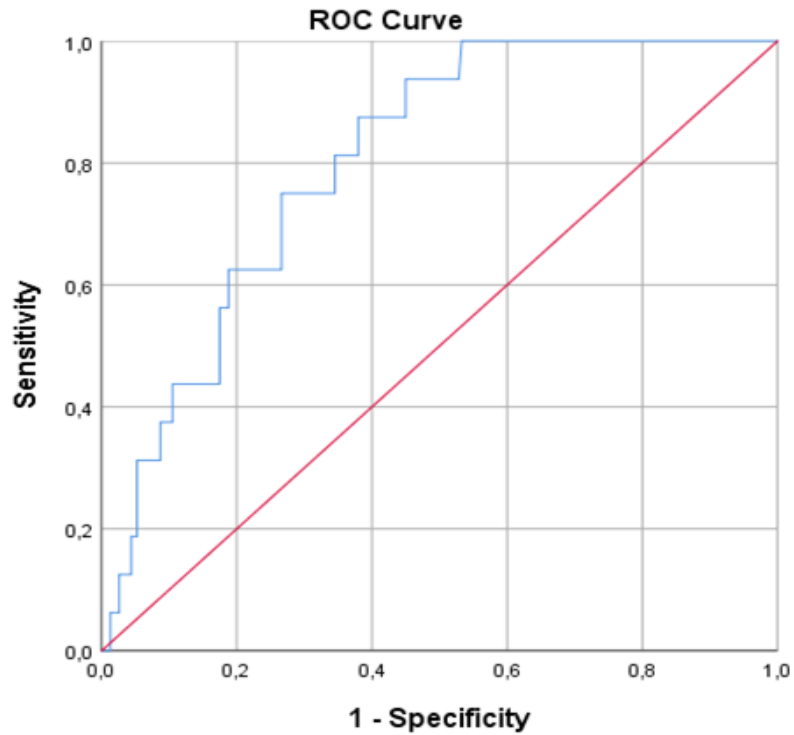
Tablo 3.6. Tüm olgu gruplarındaki DCP düzeylerinin karşılaştırılması*

	n (%)	DCP ort±ss	Sağlıklı Kontrol	Kronik HBV	Siroz	HCC
Sağlıklı Kontrol	95 (%38,8)	4±1,2	-	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Kronik HBV	70 (%28,6)	10,5±5,5	p<0.001	-	p=0,093	p=0,445
Siroz	64 (%26,1)	9,9±7,5	p<0.001	p=0,093	-	p=0,017
HCC	16 (%6,5)	13,4±6,2	p<0.001	p=0,445	p=0,017	-

*Veriler “olgu sayısı (%)” olarak verilmiştir. DCP: des-gamma karboksi protrombin, n: Olgu sayısı, ort: Ortalama, ss: Standart sapma

DCP’nin HCC tanısında bir tümör belirteci olarak kullanılabilmesi açısından optimal cut-off değeri belirlemek için ROC analizi yapıldı (Şekil 3). Çalışmaya dahil edilen tüm olgular dikkate alındığında, optimal DCP cut-off değerinin 7 ng/mL olduğu tespit edildi; bu değer baz alındığında sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %81,3, %65,5, %14,1 ve %98 olarak hesaplandı. HCC olmayan 229 olgunun 150’sinde (%65,5) DCP 7 ng/mL’nin altında iken, 79’unda (%34,5) 7 ng/mL ve üzerinde idi. HCC olan hastaların ise 3’ünde (%18,7) DCP <7 ng/mL iken, 13’ünde (%81,3) 7 ng/mL ve üzerinde idi (Tablo 3.7)

Şekil 3. HCC’yi ön görmede DCP parametresine ait ROC eğrisi



Tablo 3.7. DCP için cut-off 7 ng/mL alındığındaki ayırım gücü*

	n (%)	DCP < 7 ng/mL	DCP ≥ 7 ng/mL	AUC	CI
nonHCC	229 (%100)	150 (%65,5)	79 (%34,5)	0,803	%95 CI 0,72-0,89
HCC	16 (%100)	3 (%18,7)	13 (%81,3)		
Toplam	245 (%100)	153 (%62,4)	92 (%37,6)		

*Veriler “olgu sayısı (%)” olarak verilmiştir. DCP: des-gamma karboksi protrombin, n: Olgu sayısı

Çalışmamızda AFP düzeyleri kronik HBV, siroz ve HCC hastalarında çalışıldı. Kronik HBV grubu AFP ortalaması 6,3±22,2 mcg/L, siroz grubu ortalaması 535,7±4248,9 mcg/L ve HCC grubu ortalaması 171,3±488,9 mcg/L idi (Tablo 3.8).

Hasta grupları karşılaştırıldığında kronik HBV grubunda AFP düzeyleri HCC grubuna anlamlı düzeyde düşük saptanırken (p=0,019), kronik HBV ve siroz grupları arasında AFP düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0,889). Çalışmamızda siroz ve HCC grupları arasında da AFP düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,118) (Tablo 3.8).

Tablo 3.8. Tüm olgu gruplarındaki DCP düzeylerinin karşılaştırılması*

	n (%)	AFP ort±ss	Kronik HBV	Siroz	HCC
Kronik HBV	70 (%28,6)	6,3±22,2	-	p=0,889	p=0,019
Siroz	64 (%26,1)	535,7±4248,9	p=0,889	-	p=0,118
HCC	16 (%6,5)	171,3±488,9	p=0,019	p=0,118	-

*Veriler “olgu sayısı (%)” olarak verilmiştir. AFP: alfa-feto protein, n: Olgu sayısı, ort: Ortalama, ss: Standart sapma

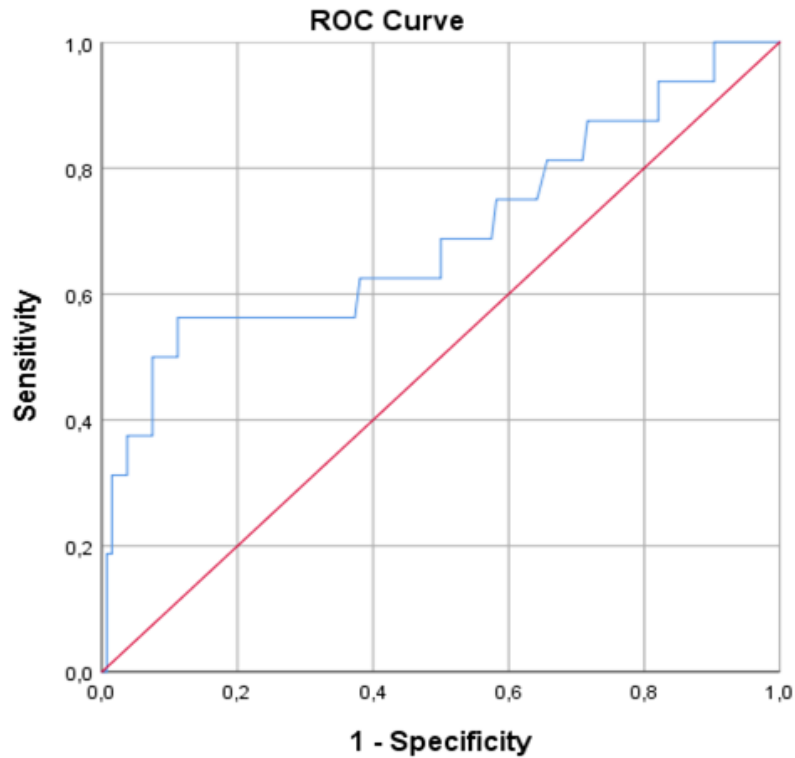
AFP düzeyleri HCC tanısında bir tümör belirteci olarak kullanılabilmesi açısından optimal cut-off değeri belirlemek için ROC analizi yapıldı (Şekil 4). Çalışmamızda optimal cut-off AFP değerinin 6 mcg/L olduğu görüldü. Bu değer ile AFP’nin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %56,3, %88,1, %36 ve %94,4 olarak hesaplandı. HCC olmayan 134 olgunun 118’inde (%88,1) AFP 6 mcg/L’nin altında iken, 16’sında (%11,9) 6 mcg/L ve üzerinde idi. HCC olan hastaların ise 7’sinde (%43,7) AFP <6 mcg/L iken, 9’unda (%56,3) 6 mcg/L ve üzerinde idi (Tablo 3.9).

Tablo 3.9. AFP için cut-off 6 mcg/L alındığındaki ayırım gücü*

	n (%)	AFP < 6 mcg/L	AFP ≥ 6 mcg/L	AUC	CI
nonHCC	134 (%100)	118 (%88,1)	16 (%11,9)	0,083	%95 CI
HCC	16 (%100)	7 (%43,7)	9 (%56,3)		0,532-0,857
Toplam	150 (%100)	125 (%83,3)	25 (%16,7)		

*Veriler “olgu sayısı (%)” olarak verilmiştir. DCP: des-gamma karboksi protrombin, n: Olgu sayısı

Şekil 4. HCC’yi ön görmede AFP parametresine ait ROC eğrisi



Çalışmamızda DCP ve AFP’nin birlikte kullanılmasına dair veriler de analiz edildi. Cut-off değeri olarak DCP ve AFP’nin ayrı ayrı yapılan ROC analizlerinde elde edilen değerler olan 7 ng/mL (DCP) ve 6 mcg/L (AFP) düzeyleri analiz edildi. “DCP ve AFP” olarak bakıldığında sonuçlarda sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %80, %82, %42,1 ve %96,2 olarak görüldü.

Çalışmamızda tüm hasta gruplarında (kronik HBV, siroz, HCC) ölçülen tümör belirteçleri ele alındığında, DCP ve AFP düzeyleri arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 3.10).

Tablo 3.10. Kronik HBV, siroz ve HCC gruplarında DCP ve AFP düzeylerinin karşılaştırılması*

Grup	n	DCP ort±ss	AFP ort±ss	p değeri
Kronik HBV	70 (%46,6)	10,5±5,5	6,3±22,2	0,819
Siroz	24 (%42,7)	9,9±7,5	535,7±4248,9	0,515
HCC	16 (%10,7)	13,4±6,2	171,3±488,9	0,787

*Veriler “olgu sayısı (%)” olarak verilmiştir. DCP: des-gamma karboksi protrombin, AFP: alfa-feto protein, n: Olgu sayısı, ort: Ortalama, ss: Standart sapma

Kronik HBV, siroz ve HCC gruplarındaki DCP düzeyleri sırasıyla ortalama olarak 10,5 ± 5,5 ng/mL, 9,9 ± 7,5 ng/mL, 13,4 ± 6,2 ng/mL ve ortanca olarak 8,1 ng/mL, 7 ng/mL ve 12,8 ng/mL idi (Tablo 3.4). DCP düzeylerinin hasta grupları arasında farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde, sadece sirozlu hastalarda HCC’lilere göre DCP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi (p=0,017); kronik HBV grubu ile siroz veya HCC grupları arasında fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,093 ve p=0,445).

Hasta gruplarında toplam 94 hastada kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg pozitifliği) mevcuttu ve bu hastaların 23’ü (%24,5) sirotik iken, 71’i (%75,5) nonsirotik idi. Ortalama DCP düzeyi nonsirotik olanlarda sirotiklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi (sırasıyla 10,42±5,53 ve 8,28±3,53; p=0,04). Sirotik ve nonsirotik hastalarda DCP düzeyleri açısından elde edilen bu istatistiksel fark, söz konusu AFP olduğunda saptanmadı (10,3±40 ve 70,5±363,6; p=0,715).

Siroz tanılı toplam 72 hastadan 43’ü (%59,7) Child Pugh A, 21’i (%29,2) Child Pugh B, 8’i (%11,1) Child Pugh C grubunda idi. DCP düzeyi ve Child Pugh grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla 10,02±8,39, 10,25±6,07 ve 11,83±5,46; p=0,368). Benzer şekilde, Child-Pugh grupları arasında AFP düzeyleri açısından da fark elde edilmedi (sırasıyla 4,3±3,6, 5,5±6,8 ve 4499±11938,2; p=0,470).

Kronik HBV grubunda 70 hasta mevcuttu; 39’unda (%55,7) kronik aktif hepatit ve 31’inde (%44,3) kronik inaktif hepatit (taşıyıcı) tespit edildi. Kronik aktif hepatitli ve kronik inaktif hepatitli hastalar arasında DCP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla 10,73±5,82 ve 10,16±5,26; p=0,855). Benzer şekilde, aynı alt gruplar arasında AFP düzeylerinin de

istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $3,8 \pm 2,4$ ve $8,3 \pm 29,7$; $p=0,181$).

Çalışmada yer alan 16 HCC tanılı hasta mevcuttu; 6'sında (%37,5) sirotik zemin saptanırken 10'unda (%62,5) sirotik zemin yoktu. Sirotik HCC'li ve nonsirotik HCC'li hastalar arasında DCP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $14,46 \pm 7,07$ ve $13,93 \pm 6,21$; $p=0,731$). Benzer şekilde, aynı alt gruplar arasında AFP düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $104,9 \pm 148$ ve $333,2 \pm 797,5$; $p=0,534$).

Ayrıca çalışmamızda HCC teşhisi sonrası transplantasyon yapılan hastalar ile, çalışmada yer alan diğer HCC'li hastalar arasında DCP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (sırasıyla $9,77 \pm 4,81$ ve $14,18 \pm 6,34$; $p=0,364$). Benzer şekilde gruplar arasında AFP düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $265 \pm 2969,8$ ve $3,3 \pm 2$; $p=0,788$).

DCP ve HCC kitle boyutları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,204$). Benzer şekilde AFP düzeyleri ile HCC hastalarında kitle boyutları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,069$).

Tüm hastalar ($n=150$) siroz olanlar ve siroz olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Sirozu olmayan hastalar ($n=77$) HBV pozitif-HBV negatif olarak iki alt gruba ayrılarak karşılaştırıldıklarında, HBV pozitif olan nonsirotik hastalarda HBV negatif nonsirotik hastalara göre DCP açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $10,4 \pm 5,5$ ve $4,6 \pm 3,2$; $p<0,001$). Aynı gruplar arasında AFP düzeyleri açısından da karşılaştırma yapıldığında HBV pozitif nonsirotik hastalarda HBV negatif nonsirotik hastalara göre AFP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $10,3 \pm 40$ ve $74,5 \pm 136,1$; $p=0,033$).

Hasta gruplarında sirozlu olanlarda benzer karşılaştırmalar yapıldığında ise, HBV pozitif sirozlu hastalar ile HBV negatif sirozlu hastalarda DCP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $8,2 \pm 3,5$ ve $11,7 \pm 8,8$;

p=0,117). Aynı karşılaştırma AFP düzeyleriyle yapıldığında ise HBV pozitif sirozlu hastalarda AFP düzeyleri HBV negatif sirozlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $70,5 \pm 363,6$ ve $778,4 \pm 5124,2$; p=0,046).

HCC olmayan hastalar (n=134) HBV pozitifliğine göre iki gruba varlığına göre DCP düzeylerinin HBV pozitif hastalarda HBV negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $9,7 \pm 5,2$ ve $6,1 \pm 5,9$; p<0.001). Aynı gruplar arasında AFP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $5,5 \pm 19,2$ ve $855,3 \pm 5374,4$; p=0,055) (Tablo 3.11).

Tablo 3.11. Kronik HBV, siroz ve HCC gruplarında siroz ve HCC varlığının kronik HBV varlığı ile DCP ve AFP düzeyleriyle ilişkisi

	HBV var	HBV yok	DCP	AFP
Siroz olmayan	n=71	n=6	p<0.001	p=0,033
Siroz olan	n=29	n=44	p=0,117	p=0,046
HCC olmayan	n=94	n=40	p<0.001	p=0,055
HCC olan	n=6	n=10	p=0,181	p=0,562

DCP: des-gamma karboksi protrombin, AFP: alfa-feto protein, n: Olgu sayısı

Karaciğer sirozu grubundaki hastalar (n=64) HBV pozitif ve HBV negatif olarak iki alt gruba ayrıldıklarında gruplar arasında DCP ve AFP düzeyleri açısından ayrı ayrı değerlendirildiklerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,081 ve p=0,093). HCC'li hastalar da HBV pozitif ve HBV negatif olarak gruplara ayrıldıklarında, yine gruplar arasında DCP ve AFP düzeyleri açısından ayrı ayrı değerlendirildiklerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,181 ve p=0,562).

5.TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinom, yıllar içerisinde geliştirilen erken tanı ve tedavi metotları ile birlikte surveyi arttıran gelişmelerin yaşanmasına rağmen, başta Doğu Asya ülkeleri olmak üzere dünyada hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (187).

Diğer kanserlerde genel olarak surveyin geliştirilen erken teşhis ve tedavi yöntemleriyle uzadığı görülürken, geçmişte HCC’de ölüm oranlarının miktarında artış olduğunu gösteren çalışmaların varlığı ile birlikte (188), güncel çalışmalarda HCC surveyinde uzama ve ölüm oranlarında azalmanın olduğunu ortaya koymaktadır (189).

HBV aşılama programları ve tedavileri, HCV tedavileri, NASH konusunda her geçen yıl artan farkındalık, sirozlu hastalarda tarama programlarında kaydedilen ilerlemeler, erken teşhis metotlarının geliştirilmesi ve çeşitlendirilmesi gibi kaydedilen aşamalara rağmen bu durumun devam etmesine yol açan başlıca nedenler, HCC ileri evrede teşhis alana dek hastalarda belirgin bir semptom gelişmemesi ve kronik karaciğer hastalığı tarama ve takip programlarına katılımın yeterli düzeyde olmaması olarak özetlenebilir (190). Başta siroz ile takip edilen hastalar olmak üzere kronik karaciğer hastalığı ile takip edilenlerde tarama programları ile surveyin uzadığı da ortaya konulmuştur (191).

Hepatosellüler karsinomun erken teşhisinde yaşanan olumsuzlar ile birlikte erken teşhise yönelik araştırmalarla her geçen yıl mesafe katedilmektedir. BT, MR, kontrastlı USG gibi radyolojik uygulamaların geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasının dışında, AFP’nin alternatifi olabilecek ya da AFP ile kombine kullanımıyla HCC’nin daha erken ve isabetli yakalanmasını sağlayabilecek biyokimyasal ve serolojik metotlarda da önemli mesafeler kat edilmiştir (192). Öyle ki, HCC teşhisinin noninvaziv metotlarla koyulması adına çeşitli skorelama sistemleri geliştirilmiş olup, başarılı sensitivite ve spesifite sonuçlarıyla klinik kullanımda yer alma potansiyelleri üzerinde daha sıklıkla durulmaya başlanmıştır (150).

Çalışmamızda ele aldığımız, üzerinde klinik araştırmaların devam ettiği bir biyobelirteç olan DCP, HCC’nin erken evre tanısında mevcut yöntemlere alternatif

olma potansiyeli dolayısıyla araştırmalara konu olmaya devam etmektedir. Protrombinin karaciğerdeki karboksilasyon sürecinde meydana gelen anormal enzim aktivitesi ile oluşan DCP'nin HCC açısından anlam taşıyabileceği ilk kez 1984'te ortaya konulmuş olup (138), takip eden dört dekat içerisinde pek çok çalışma ile analiz metodu ve klinik önemi üzerinde durulmuştur.

DCP'nin kronik hepatit B enfeksiyonu, karaciğer sirozu ve HCC'deki düzeylerinin klinik önemini ele aldığımız alışmamızda 01 Ocak-30 Haziran 2023 tarihleri içerisinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Gastroenteroloji Kliniği tarafından değerlendirilen 245 kişi dahil edilmiş olup, hasta verileri hastaların kendi kronik hastalıklarının takiplerindeki rutin prosedürlerinde elde edilen verilerden elde edildi. Dahil edilen 245 kişiden 70'i (%28,6) siroz veya HCC gelişmediği tespit edilen kronik HBV enfeksiyonu, 64'ü (%26,1) siroz ve 16'sı (%6,5) HCC idi. Ayrıca ideal DCP düzeyinin eldesi için analizlerde normal kontrol grubu olarak dahil edilmek üzere bilinen karaciğer hastalığı olmayan 95 kişi (%38,8) alışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılmayı onaylayanlardan tek seferlik olmak üzere DCP düzeyi değerlendirilerek prospektif çalışma olarak tasarlanan araştırmada analiz edildi.

Çalışmada yer alan tüm olguların (n=245) 123'ü kadın (%50,2), 127'si erkek (%51,8) idi. Olgular analiz edildiğinde cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. Tüm olguların yaş ortancası 54, ortalama yaşı $53,6 \pm 16,4$ idi. Kadınların yaş ortancası 58 iken erkeklerin yaş ortancası 51 olarak hesaplandı. Erkeklerde ortalama $50,6 \pm 17,3$ olarak hesaplanırken kadınlarda ortalama $56,8 \pm 14,6$ olarak görüldü.

Çalışmadaki hasta grupları (n=150) arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmazken, yaş açısından hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Marrero ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık yoktu (193). Song ve arkadaşlarının çalışmasında ise araştırmamızla benzer şekilde kronik HBV, siroz ve HCC hasta grupları arasında cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmazken yaş açısından anlamlı farklılık saptanmıştı (194). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında da yine kronik HBV, siroz ve HCC grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmıştı (195).

Çalışmada DCP sadece HCC biyobelirteci olarak değerlendirilmemiş olup, yaygın kullanımı yönünde henüz çalışmalar devam etmesi dolayısıyla belirlenen bazı parametrelerle korelasyonu ve kronik HBV, siroz ve HCC gibi farklı karaciğer hastalıklarıyla ilişkileri açısından da çalışmamızda değerlendirildi. Ayrıca bu çalışmadan önce yayınlanan, DCP'nin HCC teşhisindeki isabetliliğinin değerlendirildiği birçok çalışmada biyokimyasal analiz sonuçlarının hemen hemen tümüyle mAU/mL birimi ile (özellikle ≥ 40 mAU/mL cut-off düzeyi olarak belirlenmek üzere) yayınlanmış oldukları görüldü. Bu çalışmada tercih edilen yeni metotla çalışılan DCP kitleri ile yapılan biyokimyasal analizde ise sonuçlar ng/mL birimi ile elde edilmiştir. Literatüre bakıldığında ng/mL birimi ile DCP analizi sonuçlarının kısıtlı olması dolayısıyla HCC için cut-off değer doğrudan literatürdeki sonuçlar temel alınarak belirlenmeyerek hastalardaki ve sağlıklı kontrol grubundaki DCP düzeyleri ile çalışmanın kendi cut-off değerinin belirlenmesi düşünüldü.

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrol grubu ile kronik HBV, karaciğer sirozu ve HCC hastalarının DCP sonuçları ROC analizi ile değerlendirilerek, oluşan eğri üzerinden cut-off değer için ideal DCP düzeyi 7 ng/mL olarak elde edildi. Bunun dışında DCP'nin HCC'de sensitivitesi ve spesifitesinin değerlendirilmesinde ng/mL düzeyinin kullanıldığı literatürdeki kısıtlı sayıdaki çalışmalara da bakıldı (196,197).

Çalışmamızda HCC için ideal DCP cut-off değeri olarak elde edilen 7 ng/mL düzeyi ele alındığında sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve AUC sırasıyla %81,3, %65,5, %14,1, %98 ve 0,803 olarak bulundu (%95 CI: 0,72-0,89). Çalışmalarda ele alındığı görülen 5 ng/mL düzeyi cut-off değer olarak belirlendiğinde ise HCC teşhisli olan tüm hastalarda sonucun pozitif olduğu (sensitivite %100) ancak spesifitenin %38'e gerilediği görüldü (pozitif prediktif değer %10,1). Çalışmalarda tercih edildiği görülen bir diğer cut-off değer olan 7,5 ng/mL düzeyi değerlendirildiğinde ise sensitivite %75, spesifite %68,1 olarak görüldü. DCP'nin çalışmamızdaki pozitif prediktif değerinin düşüklüğünün, HCC dışı pozitifliklerin yükseklikler ile birlikte, tek merkezli yapılan çalışmamızda yer alan az sayıdaki HCC'li hastanın, çalışmaya alınan hastalar içerisinde düşük oranda olmalarıyla ilişkili olduğu söylenebilir.

Literatürde genel olarak HCC varlığını tespit etmede DCP için spesifitenin sensitiviteden daha yüksek olduğu görülmekte olup, çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçların literatürden ayrıştığı görüldü. Örneğin DCP için yine ng/mL biriminin analizde yer aldığı araştırmalara bakıldığında, Aliyu ve arkadaşlarının çalışmasında DCP için cut-off değer olarak 7,5 ng/mL düzeyi belirlendiğinde sensitivite %57,1 spesifite %63,4 olarak sonuçlanmıştır (197). Xing ve arkadaşlarının yayınladıkları 31 çalışmadan derlenen meta-analizde ise DCP'nin sensitivitesi %66, spesifitesi ise %89 olarak ortaya konulmuştur (198). Bunlar dışında çalışmamızla benzer sonuç veren bir çalışmalar da mevcut olup, mesela HCC için DCP cut-off değerinin 40 ng/mL olarak belirlendiği Burciu ve arkadaşlarının 95 HCC'li ve 59 karaciğer sirozlu hasta ile yaptıkları çalışmalarında sensitivite %84,2 spesifite %66,1 olarak bulunmuştur (199).

Chen ve arkadaşlarının 2022'de yayınladıkları çalışmada DCP ile birlikte AFP, AFP-L3 düzeyleri de çalışılmış ve GALAD skoru hesaplanmıştır. Bu çalışmada DCP için cut-off değer 40 ng/mL olarak belirlenmiş olup, DCP için sensitivite %67,5 spesifite %85 olarak bulunmuştur (200). Çalışmada AFP ve DCP'nin birlikte kullanımına dair veri sonuçları görülemediğinden bu açıdan çalışmamızla sonuçları karşılaştırılamadı.

Çalışmamızdaki hasta verileriyle AFP'nin de ROC analizi yapıldığında HCC tanısında ideal düzey olarak 6 mcg/L değeri bulundu. Bu serum düzeyi ile AFP'nin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %56,3, %88,1, %36 ve %94,4 olarak bulundu. Literatürde AFP'nin sensitivitesi ve spesifitesi cut-off düzeyler ile oldukça değişkenlik göstermekte olup genel olarak spesifitesinin daha yüksek olduğu ortaya konulmaktadır (12). Bu sonuçla çalışmamızda DCP AFP'ye göre daha sensitif ancak daha az spesifik olarak görüldü.

Elde edilen DCP ve AFP verilerinin birlikte kullanımı da çalışmamızda değerlendirildi. Öncelikle "DCP ve AFP" şeklinde analiz edildiğinde HCC için bu kombine belirteç kullanımında sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler sırasıyla %80, %82, %42,1 ve %96,2 olarak bulundu. Veriler "DCP veya AFP" olarak analiz edildiklerinde ise sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %87,5, %37,3, %14,3 ve %96,2 olarak sonuçlandı. Bu sonuçlar DCP ve AFP'nin birlikte kullanımında her iki

belirtecin pozitifliğinin HCC tanısında tek başlarına kullanılmalarından daha başarılı sonuç verebileceğini gösterdi.

Literatürde DCP ve AFP'nin birlikte kullanımının değerlendirildiği çalışmalar ele alındığında “DCP ve AFP” kullanımının benzer şekilde tek başlarına kullanımlarından üstün olduklarına dair sonuçlar sunmaktadır. Pan ve arkadaşlarının 4792 HCC hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %61,8'inde AFP pozitifliği görülürken %79,5'inde DCP pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada AFP'nin negatif olduğu hastaların (%38,2) içinde %66,2'sinde DCP pozitif olarak sonuçlanmıştır. Dolayısıyla çalışmada “DCP ve AFP” sensitivitesi değerlendirildiğinde %87 sonucuna ulaşılmaktadır. Çalışmanın tümüyle HCC hastalarından oluşmasından dolayı birlikte kullanımlarının spesifitesi konusunda veri bulunmamaktadır (201).

Chen ve arkadaşlarının 2023'te yayınladıkları çalışmasında ise kronik HBV ve sirozlu hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş, sonuç olarak HCC tanısında DCP sensitivitesi %59,9 spesifitesi %89,4 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada “DCP ve AFP” olarak değerlendirildiğinde ise HCC hastalarında sensitivite %67,6, spesifite %81,95 olarak saptandı. Aynı çalışmada HBV+ HCC'lerde ise “DCP ve AFP”nin sensitivitesi %67,8, spesifitesi %90 olarak görüldü (195).

Çalışmamızda DCP düzeyleri kronik HBV, karaciğer sirozu ve HCC gruplarında ikili değerlendirildiklerinde HCC ve karaciğer sirozu arasında DCP düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülürken HCC ve kronik HBV grubu arasında anlamlı farklılık saptanamadı. Benzer şekilde ikili değerlendirildiğinde kronik HBV ve karaciğer sirozu grupları arasında da DCP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu varlığının DCP düzeylerine etkisi açısından karaciğer sirozu grubunda olan hastalar ve HCC'li hastalar kendi içlerinde HBV pozitif ve negatif olarak ayrılarak değerlendirildiklerinde hem karaciğer sirozu olanlarda hem de HCC'li olanlarda kronik HBV varlığının DCP düzeyinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. Benzer şekilde AFP düzeyleri arasında da anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Literatüre bakıldığında bu karşılaştırmalarda farklı

sonuçların olabileceğini ortaya koyan yayınlar mevcuttur. Örneğin Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AFP negatif HBV ilişkili HCC hastaları değerlendirilmiş, sonuç olarak erken evre AFP negatif HBV ilişkili HCC vakalarında DCP'nin belirgin yüksek olduğu saptanmış ve bu hasta grubunda nitelikli bir biyobelirteç olabileceği ortaya konulmuştur (202).

ROC analizinin verdiği ideal DCP düzeyi olan 7 ng/mL hastalarda değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilenlerde DCP için pozitif değerin olmadığı görüldü. Ayrıca bir başka sonuç da DCP düzeyi ≥ 25 ng/mL olan üç hastanın da karaciğer sirozu grubundan olmasıdır. Bu hastalardan üçü de HBV negatif siroz olup, DCP düzeyleri içerisinde en yüksek değer de (52,04 ng/mL) konjenital karaciğer fibrozise sekonder karaciğer sirozu gelişen bir hastada görülmüştür. Bu sonuçlar karaciğerde fibrotik süreçlerin aktivasyonu ile DCP düzeyleri arasında bir ilişki olduğuna dair şüphe uyandırabilir. Fibrozis skorlamaları, radyolojik fibrozis hesaplama yöntemleri veya histopatolojik fibrozis derecelendirmeleriyle elde edilecek verilerle DCP'nin ilişkisi değerlendirilerek DCP ile fibrozis sürecinin ilişkisi araştırılabilir. Bu konuda literatürde çeşitli araştırmalar olup, NX-DCP-R'nin (next generation DCP) fibrozis belirteci olarak değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalarda bu biyobelirtecin karaciğer fibrozisi ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür (144).

Bazı çalışmalarda alkolik karaciğer hastalığı zemininde gelişen karaciğer sirozunda DCP düzeylerinin artış gösterdiği ortaya konulmuş olup (142), çalışmamızda alkol tüketimine sekonder siroz gelişen 4 hastanın 2'sinde DCP pozitifliği görülmüştür. Karaciğer hasarı alkolik karaciğer hastalığı düzeyi ile sınırlı olan hastalar çalışmamızda yer almadığından bu grubun DCP düzeylerine dair veri elde edilememiştir. Alkolik karaciğer hastalığı ve buna sekonder gelişen karaciğer sirozunun HCC tanısında DCP'nin spesifitesini etkileyebileceğine dair literatürde çeşitli çalışmalar mevcut olup, bu hastalarda alternatif biyobelirteç olarak geliştirilen NX-DCP-R'nin DCP'nin aksine alkolik karaciğer hastalıklarında artış göstermediği ortaya konulmuş olup (143), bu hasta grubunda DCP'nin alternatifi olarak tercih edilebilir.

Literatürde DCP'nin <3cm HCC kitlelerinde tanısal gücünün azaldığını gösteren literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur (203–205). Çalışmamızda <3cm mevcut kitlesi olan hastalarda DCP pozitifliği oranı %66,6 olarak hesaplanmış olup, ≥ 3 cm kitlesi olanlara göre pozitifliğin daha düşük olduğu görüldü.

HCC kitle boyutları ≥ 3 cm olanlarda kitle boyutu ile DCP düzeyleri arasındaki ilişkiye dair literatürde çeşitli çalışmalar mevcut olup, DCP'nin ≥ 3 cm kitlelerde tanısal doğruluğunun önemli düzeyde arttığı ortaya konulmuştur. Örneğin Wang ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada soliter kitlesi olan HCC hastalarında ≤ 2 cm kitlesi olanlarda DCP pozitifliği oranı %50 iken, bu oran 2-3cm kitlesi olanlarda %66,7 ve ≥ 3 cm kitlesi olanlarda %100 olarak bulunmuştur (203). Çalışmamızdaki sonuçlarda ise ≥ 3 cm olan kitle boyutları olan hastalarda DCP pozitifliği oranı %90 olarak bulundu. Bunun dışında kitle boyutları ile DCP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi. Benzer şekilde AFP ile HCC kitle boyutları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatüre bakıldığında kimi çalışmalarda DCP düzeyi ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya konulsa da (206), bu ilişkinin henüz yeterli kanıt seviyesine ulaşmadığı görülmektedir.

Çalışmada HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış olan ve sonrasında kronik HBV ile takip edilen (HCC veya siroz nüksü olmayan) 3 hastada DCP düzeyleri değerlendirilmiş olup, bu üç hastanın ikisinde DCP düzeyleri ≥ 7 ng/mL olarak görüldü. Ayrıca bu hastalarda HCC ile takip edilen hastalar karşılaştırıldıklarında iki grup arasında DCP düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. Aynı değerlendirme AFP ile yapıldığında transplantasyon sonrası AFP değerlerinin negatifleştiği görüldü. Çalışmamızda transplantasyon sonrasında takip edilen hastaların sayısının azlığı sonuçların yorumlanmasında kısıtlama getirmekle birlikte, DCP'nin HCC geliştikten sonra takip belirteci olarak kullanımının kısıtlılığına dair fikir verebilir. Bu konuda literatüre nitelikli katkı sağlayan çalışma sayısı oldukça kısıtlı olup, bu hastalardaki DCP düzeylerine dair çalışmalar genel olarak transplantasyon sonrası HCC rekürrensi öngördürücülüğüne yöneliktir (207). Bazı çalışmalarda post-transplantasyon rekürrensin erken tespitinde DCP'nin AFP'den daha başarılı bir prediktör olduğuna dair sonuçlar paylaşılmıştır (208).

Ayrıca DCP'nin tedavi sonrası normale dönüşünün AFP'den daha hızlı olduğunu ortaya koyan yayınlar da mevcuttur (201).

Çalışmamızda kronik HBV ile enfekte tüm hastalar (kronik HBV, HBV+ siroz ve HBV+ HCC hastaları) sirotik ve nonsirotik olarak ayrıldıklarında, nonsirotik olanlarda DCP'nin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. AFP aynı hasta gruplarında karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatür incelendiğinde DCP çalışmalarında bu sonucun birlikte değerlendirilebileceği başka bir araştırma sonucuna rastlanamadı. Genel olarak literatürde DCP'nin HCC erken teşhisine odaklanan çalışmalar mevcut olup, bu alt grup analizi sonucu literatüre bir katkı olarak düşünülebilir.

Sirotik karaciğeri olmayan hastalarda (kronik HBV enfeksiyonu dışında karaciğer hastalığı olmayanlar ile HCC zemininde siroz olmayan hastalar) HBV pozitifliğinin DCP düzeyi ile ilişkisi incelendiğinde HBV pozitif olanlarda DCP ve AFP düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Sirotik olan hastalar (sirozlu hastalar ve siroz zemininde HCC gelişen hastalar) yine HBV pozitifliğinin DCP ve AFP ile ilişkisi açısından değerlendirildiklerinde DCP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı hasta grupları arasında AFP düzeyi HBV pozitif olanlarda anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

HCC olmayan hastalar HBV pozitifliğine göre ayrıldıklarında HBV pozitif olanlarda DCP düzeyi anlamlı yükseklikte bulundu. AFP düzeylerinde benzer karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda normal sağlıklı kontrol grubuyla kronik HBV grubundaki DCP düzeyleri karşılaştırıldığında DCP düzeyleri kronik HBV grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. AFP düzeyleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar mevcut olup, örneğin Ji ve arkadaşlarının çalışmasında kronik HBV grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında DCP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, AFP kronik HBV grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (209).

DCP düzeylerinin karaciğer sirozu olan hastalardaki Child-Pugh ve MELD-Na gibi prognostik belirteçlerle ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatüre bakıldığında benzer sonuçların elde edildiği görüldü (210).



6.SONUÇ

Çalışmamızda DCP'nin tümör belirteci olarak HCC'deki tanısal yerini ele alarak AFP düzeyleriyle karşılaştırdık. Aynı zamanda DCP'nin kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastalardaki düzeylerini karşılaştırarak HBV pozitifliği ve sirotik karaciğer varlığının DCP düzeylerine etki edip etmediğini değerlendirdik.

1. DCP, tanısal parametrelerle değerlendirildiğinde pratikte yaygın kabul gören AFP'ye göre HCC'de daha sensitif ancak daha az spesifik olduğu sonucuna ulaşıldı.
2. DCP ve AFP'nin birlikte kullanımının HCC tanısında tek başlarına kullanımlarından daha başarılı sonuç verebileceği gösterildi.
3. DCP cut-off değeri eldesi için yapılan ROC analizi ile bulunan 7 ng/mL düzeyi değerlendirildiğinde bilinen karaciğer hastalığı olmayan hiçbir bireyde bu düzeyin üstünde sonuç elde edilmezken, kronik HBV ve karaciğer sirozu gruplarında DCP yanlış pozitifliğinin AFP'den daha fazla olduğu gösterildi.
4. HBV ile enfekte olan hastalarda, sirozu olmayan bireylerdeki DCP düzeylerinin sirozlu hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü.
5. Sirozlu hastalarda Child-Pugh ve MELD-Na gibi prognostik belirteçlerin DCP düzeyleri ile korelasyon göstermediği görüldü.
6. AFP gibi DCP'nin de tek başına ideal HCC belirteci olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı faktör, yürütülen araştırmanın tek merkezli olması dolayısıyla yeni teşhis alan erken evre HCC sayısının çalışmamızda düşük olmasıdır. Dolayısıyla bu durum çalışma sonuçlarının kapsayıcılığını olumsuz etkilemektedir. Yapılacak çok merkezli ve erken evre HCC hastalarının sayısının daha fazla olacağı çalışmalar, DCP'nin klinik kullanımının katkılarına dair daha önemli bilgiler sunacaktır.

7.KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer*. 2020 Jul 15;147(2):317–30.
3. Ha NB, Ha NB, Ahmed A, Ayoub W, Daugherty TJ, Chang ET, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a case–control study. *Cancer Causes & Control*. 2012 Mar 19;23(3):455–62.
4. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 1993 Jun 24;328(25):1797–801.
5. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis Is Present in Most Patients With Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Jan;9(1):64–70.
6. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*. 1995 Aug;22(2):432–8.
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2003 Dec;362(9399):1907–17.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020–2.
9. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022 Jul;77(1):128–39.
10. Kim MN, Kim BK, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Longitudinal assessment of alpha-fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Oct 3;54(10):1283–90.

11. Gupta S. Test Characteristics of α -Fetoprotein for Detecting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 1;139(1):46.
12. Waidely E, Al-Yuobi ARO, Bashammakh AS, El-Shahawi MS, Leblanc RM. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection. *Analyst.* 2016;141(1):36–44.
13. Wallin R, Prydz H. Studies on a Subcellular System for Vitamin K-Dependent Carboxylation. *Thromb Haemost.* 1979 Jul 24;41(03):529–36.
14. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *The Lancet.* 2014 Jun;383(9935):2168–79.
15. Nguang SH, Wu CK, Liang CM, Tai WC, Yang SC, Ku MK, et al. Treatment and Cost of Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Nov 26;15(12):2655.
16. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1–441.
17. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020 Feb;72(2):250–61.
18. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, Curley SA, Patt YZ, Vauthey JN, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: A case-control study in the United States. *J Hepatol.* 2009 Feb;50(2):334–41.
19. Loomba R, Liu J, Yang H, Lee M, Lu S, Wang L, et al. Synergistic Effects of Family History of Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus Infection on Risk for Incident Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2013 Dec;11(12):1636-1645.e3.
20. Yu MW. Familial Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Chronic Hepatitis B Carriers and Their Relatives. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jul 19;92(14):1159–64.
21. Li S, Deng Y, Chen ZP, Huang S, Liao XC, Lin LW, et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Infection, Genetics and Evolution.* 2011 Dec;11(8):2083–8.
22. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007 Oct 14;97(7):1005–8.

23. El-serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):460–8.
24. Pinyopornpanish K, Al-Yaman W, Butler RS, Carey W, McCullough A, Romero-Marrero C. Chemopreventive Effect of Statin on Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Nov;116(11):2258–69.
25. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer*. 2018 Apr 9;118(7):1005–12.
26. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hot spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991 Apr;350(6317):427–8.
27. Nault JC, Letouzé E. Mutational Processes in Hepatocellular Carcinoma: The Story of Aristolochic Acid. *Semin Liver Dis*. 2019 Jul 30;39(03):334–40.
28. Abbas Z. Hepatitis D and hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(5):777.
29. Muller C, Pfeffel F, Peck-Radosavljevic M, Petermann D, Oesterreicher C, Pidlich J. Prevalence of hepatitis G virus in patients with hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat*. 1997 Nov;4(6):411–4.
30. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATITIS B VIRUS. *The Lancet*. 1981 Nov;318(8256):1129–33.
31. Kew MC. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J Viral Hepat*. 2013 Mar;20(3):149–57.
32. Hada H, Arima T, Togawa K, Okada Y, Morichika S, Nagashima H. State of hepatitis B viral DNA in the liver of patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Liver*. 2008 Dec 19;6(4):189–98.
33. Song E, Dusheiko GM, Bowyer S, Kew MC. Hepatitis B Virus Replication in Southern African Blacks with HBsAg-Positive Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 1984 Jul;4(4):608–10.
34. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1264-1273.e1.

35. Liang TJ, Jeffers LJ, Reddy KR, De Medina M, Parker IT, Cheinquer H, et al. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 1993 Dec;18(6):1326–33.
36. Edamoto Y, Tani M, Kurata T, Abe K. Hepatitis C and B virus infections in hepatocellular carcinoma: Analysis of direct detection of viral genome in paraffin embedded tissues. *Cancer*. 1996 May 1;77(9):1787–91.
37. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jul 18;347(3):168–74.
38. Lu SN, Lin TM, Chen CJ, Chen JS, Liaw YF, Chang WY, et al. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer*. 1988 Nov 1;62(9):2051–5.
39. Lin TM, Chen CJ, Lu SN, Chang AS, Chang YC, Hsu ST, et al. Hepatitis B virus e antigen and primary hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 1991;11(6):2063–5.
40. Wong GLH, Chan HLY. Predictors of Treatment Response in Chronic Hepatitis B. *Drugs*. 2009 Nov;69(16):2167–77.
41. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term Cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: Risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):546–54.
42. Chen CJ. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65.
43. Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug 20;19(8):533–50.
44. de Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 Oct 29;62(4):1190–200.
45. Castello G, Scala S, Palmieri G, Curley SA, Izzo F. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer. *Clinical Immunology*. 2010 Mar;134(3):237–50.
46. Maki A, Kono H, Gupta M, Asakawa M, Suzuki T, Matsuda M, et al. Predictive Power of Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar 31;14(3):1182–90.

47. Malhi H, Grant EG, Duddalwar V. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver and Kidney. *Radiol Clin North Am*. 2014 Nov;52(6):1177–90.
48. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208–36.
49. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43.
50. Kanhirat S, Gaillard F. Hepatocellular carcinoma. In: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2008.
51. Chang PE, Ong WC, Lui HF, Tan CK. Epidemiology and Prognosis of Paraneoplastic Syndromes in Hepatocellular Carcinoma. *ISRN Oncol*. 2013 Dec 11;2013:1–8.
52. Regino CA, López-Montoya V, López-Urbano F, Alvarez JC, Roman-Gonzalez A. Paraneoplastic Hypoglycemia in Hepatocarcinoma: Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2020 Dec 10;12(12):e12013.
53. Matsuyama M, Yamazaki O, Horii K, Higaki I, Kawai S, Mikami S, et al. Erythrocytosis caused by an erythropoietin-producing hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2000 Nov;75(3):197–202.
54. Foley RN. Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2008 Dec 31;13(4):405–14.
55. Ke S, Chen S, Dong Z, Hong CS, Zhang Q, Tang L, et al. Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma portends poor prognosis by respiratory dysfunction secondary to mitochondrial DNA mutations. *Hepatology*. 2017 Jan 25;65(1):134–51.
56. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer*. 2011 Oct 1;117(19):4475–83.
57. Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver International*. 2008 Aug 15;28(9):1256–63.
58. Qin L, Tang Z, Liu K, Ye S, He B, Zhang Y, et al. Alterations of CDKN2(p16/MTS1) exon 2 in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 1996 Mar 1;

59. Qin LX, Tang ZY, Sham JS, Ma ZC, Ye SL, Zhou XD, et al. The association of chromosome 8p deletion and tumor metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 1999 Nov 15;59(22):5662–5.
60. Qiu SJ, Ye SL, Wu ZQ, Tang ZY, Liu YK. The expression of the mdm2 gene may be related to the aberration of the p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1998 May 19;124(5):253–8.
61. Fabregat I, Caballero-Díaz D. Transforming Growth Factor- β -Induced Cell Plasticity in Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Front Oncol.* 2018 Sep 10;8.
62. Bu W, Tang ZY, Sun FX, Ye SL, Liu KD, Xue Q, et al. Effects of matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 on liver cancer growth and metastasis in a patient-like orthotopic model LCI-D20. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(22):1056–61.
63. Zheng Q, Tang Z, Xue Q. [Changes of PAI-1 and biological behaviour of human hepatocellular carcinoma in metastatic model of nude mice]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1998 Nov;36(11):687–9.
64. Sun HC. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma - A literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):635.
65. Sun JJ, Zhou XD, Liu YK, Tang ZY, Feng JX, Zhou G, et al. Invasion and metastasis of liver cancer: expression of intercellular adhesion molecule 1. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999 Jan 20;125(1):28–34.
66. Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Qin LX, Sun HC, Ye QH, et al. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 Apr 1;130(4):187–96.
67. Wu G, Wu J, Wang B, Zhu X, Shi X, Ding Y. Importance of tumor size at diagnosis as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma survival: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018 Oct;Volume 10:4401–10.
68. Xu Y, Guo Q, Wei L. The Emerging Influences of Alpha-Fetoprotein in the Tumorigenesis and Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 12;13(20):5096.
69. Kumar S. Metastatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma Post Liver Transplant With Marked Pretransplant Elevation of Alpha Fetoprotein and No Evidence of Primary Neoplasm. *Exp Clin Transplant.* 2018 Feb;16(1):99–102.

70. Singal AG, Yopp A, S. Skinner C, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Among American Patients: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2012 Jul 4;27(7):861–7.
71. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug 10;68(2):723–50.
72. Lu RC, She B, Gao WT, Ji YH, Xu DD, Wang QS, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4682–95.
73. Ho M, Kim H. Glypican-3: A new target for cancer immunotherapy. *Eur J Cancer*. 2011 Feb;47(3):333–8.
74. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc*. 1999 Sep;50(3):357–61.
75. Awad SS, Fagan S, Abudayyeh S, Karim N, Berger DH, Ayub K. Preoperative evaluation of hepatic lesions for the staging of hepatocellular and metastatic liver carcinoma using endoscopic ultrasonography. *The American Journal of Surgery*. 2002 Dec;184(6):601–4.
76. Yu JS, Kim KW, Lee JT, Yoo HS. MR imaging during arterial portography for assessment of hepatocellular carcinoma: comparison with CT during arterial portography. *American Journal of Roentgenology*. 1998 Jun;170(6):1501–6.
77. Murakami T, Oi H, Hori M, Kim T, Takahashi S, Tomoda K, et al. Helical CT during arterial portography and hepatic arteriography for detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 1997 Jul;169(1):131–5.
78. Harper ME, Dugaiczak A. Linkage of the evolutionarily-related serum albumin and alpha-fetoprotein genes within q11-22 of human chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1983 Jul;35(4):565–72.
79. Pucci P, Siciliano R, Malorni A, Marino G, Tecce MF, Ceccarini C, et al. Human .alpha.-fetoprotein primary structure: a mass spectrometric study. *Biochemistry*. 1991 May 1;30(20):5061–6.
80. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are

Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*. 2019 May 28;2019:1–22.

81. Bell H. Alpha-fetoprotein and Carcinoembryonic Antigen in Patients with Primary Liver Carcinoma, Metastatic Liver Disease, and Alcoholic Liver Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1982 Oct 19;17(7):897–903.
82. Menon P, Jain R, Das A, Lyngdoh T. Primary paratesticular yolk sac tumor: A case report and review of literature. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2013;18(2):86.
83. Taylor AMR. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol*. 2005 Oct 1;58(10):1009–15.
84. Ruoslahti E, Seppälä M. Studies of carcino-fetal proteins: Physical and chemical properties of human α -fetoprotein. *Int J Cancer*. 1971 Mar 15;7(2):218–25.
85. Masuzaki R, Karp SJ, Omata M. New Serum Markers of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Oncol*. 2012 Aug;39(4):434–9.
86. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical Significance of Elevated Alpha-Fetoprotein (AFP) in Patients with Chronic Hepatitis C, but not Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):860–5.
87. STADEN L VAN, BUKOFZER S, KEW MC, SAVAGE N. Differential lectin reactivities of α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Diagnostic value when serum α -fetoprotein levels are slightly raised. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992 Jun;7(3):260–5.
88. Adigun OO, Yarrarapu SNS, Zubair M, Khetarpal S. Alpha Fetoprotein. 2023.
89. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1518–27.
90. Zhou JM, Wang T, Zhang KH. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2021 Oct 29;100(43):e27673.
91. Nakamura T. Structure and function of hepatocyte growth factor. *Prog Growth Factor Res*. 1991;3(1):67–85.
92. Shiota G, Okano J, Kawasaki H, Kawamoto T, Nakamura T. Serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases: clinical implications. *Hepatology*. 1995 Jan;21(1):106–12.

93. Yamagamim H, Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Saito T, et al. Serum concentrations of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas in C-viral chronic liver diseases. *Cancer*. 2002 Aug 15;95(4):824–34.
94. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 27;19(5):1308.
95. Castilla-Cortazar I, Garcia M, Muguerza B, Quiroga J, Perez R, Santidrian S, et al. Hepatoprotective effects of insulin-like growth factor I in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Nov;113(5):1682–91.
96. Murphy L. Insulin-like growth factor-binding proteins: functional diversity or redundancy? *J Mol Endocrinol*. 1998 Oct 1;21(2):97–107.
97. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein (IGFBP) Superfamily*. *Endocr Rev*. 1999 Dec 1;20(6):761–87.
98. Abdelhakeem A, Kaseb AO, Hatia R, Abdel-Wahab R, Amin HM, Hassan M. Distribution of insulin growth factor-1 (IGF-1) binding proteins in hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Feb 1;37(4_suppl):193–193.
99. Uchida K, Kondo M, Takeda S, Osada H, Takahashi T, Nakao A, et al. Altered transcriptional regulation of the insulin-like growth factor 2 gene in human hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog*. 1997 Apr;18(4):193–8.
100. Huber Y, Bierling F, Labenz C, Koch S, Schmidtman I, Kloeckner R, et al. Validation of insulin-like growth factor-1 as a prognostic parameter in patients with hepatocellular carcinoma in a European cohort. *BMC Cancer*. 2018 Dec 31;18(1):774.
101. Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, Chambers AF. Role of the metastasis-promoting protein osteopontin in the tumour microenvironment. *J Cell Mol Med*. 2010 Jul 1;14(8):2037–44.
102. Ye QH, Qin LX, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, et al. Predicting hepatitis B virus–positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2003 Apr 17;9(4):416–23.
103. Abdel-Hafiz SM, Hamdy HE, Khorshed FM, Aboushousha TS, Safwat G, Saber MA, et al. Evaluation of Osteopontin as a Biomarker in Hepatocellular Carcinomas in Egyptian Patients with Chronic HCV Cirrhosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Apr 25;19(4):1021–7.

104. Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajang S, et al. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012 Feb;55(2):483–90.
105. Poon RTP, Ho JWY, Tong CSW, Lau C, Ng IOL, Fan ST. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*. 2004 Sep 17;91(10):1354–60.
106. Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM, Siddiqui AM, Lin E, Xiao L, et al. Clinical and Prognostic Implications of Plasma Insulin-Like Growth Factor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Oct 10;29(29):3892–9.
107. Rajpert-De Meyts E, Heisterkamp N, Groffen J. Cloning and nucleotide sequence of human gamma-glutamyl transpeptidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988 Dec;85(23):8840–4.
108. Xu K, Meng XY, Wu JW, Shen B, Shi YC, Wei Q. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme for hepatocellular carcinoma: a 10-year study. *Am J Gastroenterol*. 1992 Aug;87(8):991–5.
109. Yao D, Jiang D, Huang Z, Lu J, Tao Q, Yu Z, et al. Abnormal expression of hepatoma specific γ -glutamyl transferase and alteration of γ -glutamyl transferase gene methylation status in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):761–9.
110. ZHU J, JIANG F, NI HB, XIAO MB, CHEN BY, NI WK, et al. Combined analysis of serum γ -glutamyl transferase isoenzyme II, α -L-fucosidase and α -fetoprotein detected using a commercial kit in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med*. 2013 Jan;5(1):89–94.
111. Meng X ming, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Jun 25;12(6):325–38.
112. Massagué J. TGF β signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012 Oct 20;13(10):616–30.
113. Gonzalez-Sanchez E, Vaquero J, Fernández-Barrena MG, Lasarte JJ, Avila MA, Sarobe P, et al. The TGF- β Pathway: A Pharmacological Target in Hepatocellular Carcinoma? *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 29;13(13):3248.
114. Chen J, Gingold JA, Su X. Immunomodulatory TGF- β Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Trends Mol Med*. 2019 Nov;25(11):1010–23.

115. Zhang K, Zhang M, Luo Z, Wen Z, Yan X. The dichotomous role of TGF- β in controlling liver cancer cell survival and proliferation. *Journal of Genetics and Genomics*. 2020 Sep;47(9):497–512.
116. Yasmin Anum MY, Looi ML, Nor Aini AH, Merican I, Wahidah A, Mohd Radzi AH, et al. Combined assessment of TGF-beta-1 and alpha-fetoprotein values improves specificity in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and other chronic liver diseases in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2009 Sep;64(3):223–7.
117. Jin X, Zhang S, Wang N, Guan L, Shao C, Lin Y, et al. High Expression of TGF- β 1 Contributes to Hepatocellular Carcinoma Prognosis via Regulating Tumor Immunity. *Front Oncol*. 2022 Apr 25;12.
118. Tsai JF, Jeng J, Chuang L, Yang M, Ho M, Chang W, et al. Clinical evaluation of urinary transforming growth factor-beta1 and serum alpha-fetoprotein as tumour markers of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 1997 May;75(10):1460–6.
119. Tretter V, Altmann F, Kubelka V, März L, Becker WM. Fucose α 1,3-Linked to the Core Region of Glycoprotein N-Glycans Creates an Important Epitope for IgE from Honeybee Venom Allergic Individuals. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;102(3):259–66.
120. Xi L, Yang C. Evaluation of alpha-l-fucosidase for the diagnosis of hepatocellular carcinoma based on meta-analysis. *Journal of Laboratory Medicine*. 2020 Sep 25;44(4):183–9.
121. Fawzy Montaser M, Amin Sakr M, Omar Khalifa M. Alpha-l-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2012 Mar;13(1):9–13.
122. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):584–92.
123. Momosaki S, Yano H, Ogasawara S, Higaki K, Hisaka T, Kojiro M. Expression of intercellular adhesion molecule 1 in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1995 Dec;22(6):1708–13.
124. Liu S, Li N, Yu X, Xiao X, Cheng K, Hu J, et al. Expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 by Hepatocellular Carcinoma Stem Cells and Circulating Tumor Cells. *Gastroenterology*. 2013 May;144(5):1031-1041.e10.

125. Zhu PP, Yuan SG, Liao Y, Qin LL, Liao WJ. High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7254–63.
126. Vuillaume ML, Moizard MP, Rossignol S, Cottureau E, Vonwill S, Alessandri JL, et al. Mutation update for the *GPC3* gene involved in Simpson-Golabi-Behmel syndrome and review of the literature. *Hum Mutat*. 2018 Jun;39(6):790–805.
127. Man XB, Tang L, Zhang BH, Li SJ, Qiu XH, Wu MC, et al. Upregulation of Glypican-3 expression in hepatocellular carcinoma but downregulation in cholangiocarcinoma indicates its differential diagnosis value in primary liver cancers. *Liver International*. 2005 Oct;25(5):962–6.
128. Nakatsura T, Kageshita T, Ito S, Wakamatsu K, Monji M, Ikuta Y, et al. Identification of Glypican-3 as a Novel Tumor Marker for Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2004 Oct 1;10(19):6612–21.
129. Maeda D, Ota S, Takazawa Y, Aburatani H, Nakagawa S, Yano T, et al. Glypican-3 expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Modern Pathology*. 2009 Jun;22(6):824–32.
130. Zynger DL, McCallum JC, Luan C, Chou PM, Yang XJ. Glypican 3 has a higher sensitivity than alpha-fetoprotein for testicular and ovarian yolk sac tumour: immunohistochemical investigation with analysis of histological growth patterns. *Histopathology*. 2010 May;56(6):750–7.
131. Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, et al. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2009 Aug;100(8):1403–7.
132. Shimizu Y, Suzuki T, Yoshikawa T, Endo I, Nakatsura T. Next-Generation Cancer Immunotherapy Targeting Glypican-3. *Front Oncol*. 2019 Apr 10;9.
133. Zheng X, Liu X, Lei Y, Wang G, Liu M. Glypican-3: A Novel and Promising Target for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2022 Feb 16;12.
134. Özkan H, Erdal H, Koçak E, Tutkak H, Karaeren Z, Yakut M, et al. Diagnostic and prognostic role of serum glypican 3 in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(5):350–3.
135. Xu D, Su C, Sun L, Gao Y, Li Y. Performance of Serum Glypican 3 in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2019 Jan;18(1):58–67.

136. Liebman HA, Furie BC, Furie B. Hepatic Vitamin K-Dependent Carboxylation of Blood-Clotting Proteins. *Hepatology*. 2007 Oct 8;2(4):488S-494S.
137. Weitz IC, Liebman HA. Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review. *Hepatology*. 1993 Oct;18(4):990–7.
138. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, et al. Des- γ -Carboxy (Abnormal) Prothrombin as a Serum Marker of Primary Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1984 May 31;310(22):1427–31.
139. Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura H. The usefulness of determining des- γ -carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1998 May 1;82(9):1643–8.
140. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Watanabe K, et al. Measurement of serum levels of des- γ -carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma by a revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity. *Cancer*. 1999 Feb 15;85(4):812–8.
141. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Takasaki K, et al. Serum levels of des- γ -carboxy prothrombin measured using the revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity in relation to clinicopathologic features of solitary hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000 Feb 1;88(3):544–9.
142. Ohhira M, Ohtake T, Saito H, Ikuta K, Tanaka K, Tanabe H, et al. Increase of Serum Des-gamma-Carboxy Prothrombin in Alcoholic Liver Disease Without Hepatocellular Carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Apr;23:67S-70S.
143. Saito M, Yano Y, Hirano H, Momose K, Mouri K, Hishimoto A, et al. The serum level of NX-DCP-R, but not DCP, is not increased in alcoholic liver disease without hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomarkers*. 2016 Jan 18;16(1):171–80.
144. Saito M, Yano Y, Hirano H, Momose K, Yoshida M, Azuma T. Serum NX-DCP as a New Noninvasive Model to Predict Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepat Mon*. 2015 Feb 6;15(2).
145. Hirano H, Saito M, Seo Y, Yano Y, Azuma T. NX-DCP as a novel biomarker would be related to liver function in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;25(6):748–9.

146. GAO P, LI M, Tian QB, LIU DW. Diagnostic performance of Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) for Hepatocellular carcinoma: A Bivariate Meta-analysis. *Neoplasma*. 2012;59(02):150–9.
147. Chen J, Wu G, Li Y. Evaluation of Serum Des-Gamma-Carboxy Prothrombin for the Diagnosis of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2018 Oct 4;2018:1–10.
148. Wang X, Zhang Y, Yang N, He H, Tao X, Kou C, et al. Evaluation of the Combined Application of AFP, AFP-L3%, and DCP for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: A Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020 Sep 17;2020:1–10.
149. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, et al. The Detection of Hepatocellular Carcinoma Using a Prospectively Developed and Validated Model Based on Serological Biomarkers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014 Jan 1;23(1):144–53.
150. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, Harmsen WS, Dai J, Zhang N, et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019 Mar 1;28(3):531–8.
151. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, Sydor S, Dechêne A, Pflanz K, et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Mar;18(3):728-735.e4.
152. Guan MC, Zhang SY, Ding Q, Li N, Fu TT, Zhang GX, et al. The Performance of GALAD Score for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Jan 26;12(3):949.
153. Dai Y, LI C, WEN TF, YAN LN. Comparison of liver resection and transplantation for Child-pugh A cirrhotic patient with very early hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *Pak J Med Sci*. 1969 Dec 31;30(5).
154. Watanabe Y, Aikawa M, Kato T, Takase K, Watanabe Y, Okada K, et al. Influence of Child–Pugh B7 and B8/9 cirrhosis on laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2023 Feb 6;37(2):1316–33.
155. Yoon YI, Song GW, Lee S, Moon D, Hwang S, Kang WH, et al. Salvage living donor liver transplantation versus repeat liver resection for patients with

- recurrent hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class A liver cirrhosis: A propensity score-matched comparison. *American Journal of Transplantation*. 2022 Jan;22(1):165–76.
156. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999 Mar 17;19(03):329–38.
 157. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681–93.
 158. Biolato M, Gallusi G, Iavarone M, Cabibbo G, Racco S, Santis A De, et al. Prognostic ability of BCLC-B Subclassification in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Ann Hepatol*. 2018 Jan;17(1):110–8.
 159. Golfieri R, Bargellini I, Spreafico C, Trevisani F. Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stages B and C Hepatocellular Carcinoma: Time for a Subclassification. *Liver Cancer*. 2019;8(2):78–91.
 160. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1999 Jul;31(1):133–41.
 161. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer*. 2000 Dec 1;89(11):2266–73.
 162. Han SH, Han SY, Go BS, Kim MJ, Lee JH, Koo YH, et al. [Modified CLIP score as a new prognostic index for patients with hepatocellular carcinoma]. *Korean J Hepatol*. 2006 Jun;12(2):209–20.
 163. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003 Mar 1;38(3):207–15.
 164. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, Cho CS, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol*. 2018 Mar;117(4):644–50.
 165. Kaseb AO, Shah NN, Hassabo HM, Morris JS, Xiao L, Abaza YM, et al. Reassessing Hepatocellular Carcinoma Staging in a Changing Patient Population. *Oncology*. 2014;86(2):63–71.

166. Park S, Choi S, Cho YA, Sinn DH, Kim JM, Park CK, et al. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Hepatocellular Carcinoma in 1,008 Patients with Curative Resection. *Cancer Res Treat.* 2020 Apr 28;
167. Kudo M, Osaki Y, Matsunaga T, Kasugai H, Oka H, Seki T. Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh C Cirrhosis: Prognostic Factors and Survival Benefit of Nontransplant Treatments. *Digestive Diseases.* 2013;31(5–6):490–8.
168. Chin KM, Prieto M, Cheong CK, Di Martino M, Ielpo B, Goh BKP, et al. Outcomes after curative therapy for hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and review of current literature. *HPB.* 2021 Aug;23(8):1164–74.
169. Kuo MJ, Mo LR, Chen CL. Factors predicting long-term outcomes of early-stage hepatocellular carcinoma after primary curative treatment: the role of surgical or nonsurgical methods. *BMC Cancer.* 2021 Dec 8;21(1):250.
170. Izzo F, Mason MC, Silberfein EJ, Massarweh NN, Hsu C, Tran Cao HS, et al. Long-Term Survival and Curative-Intent Treatment in Hepatitis B or C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma Patients Diagnosed during Screening. *Biology (Basel).* 2022 Nov 1;11(11):1597.
171. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine.* 2017 Mar;96(9):e5904.
172. Nguyen-Khac V, Brustia R, Rhaïem R, Regnault H, Sessa A, Mule S, et al. Liver resection for single large hepatocellular carcinoma: a prognostic factors study. *Ann Hepatol.* 2022 Nov;27(6):100739.
173. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005 May;25(02):181–200.
174. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008;48:S20–37.
175. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine.* 1996 Mar 14;334(11):693–700.
176. Tan DJH, Wong C, Ng CH, Poh CW, Jain SR, Huang DQ, et al. A Meta-Analysis on the Rate of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver

- Transplant and Associations to Etiology, Alpha-Fetoprotein, Income and Ethnicity. *J Clin Med*. 2021 Jan 11;10(2):238.
177. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43.
 178. Yamakado K, Takaki H, Nakatsuka A, Yamaknaka T, Fujimori M, Hasegawa T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastrointestinal Intervention*. 2014 Jun;3(1):35–9.
 179. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Apr;150(4):835–53.
 180. Riaz A, Gates VL, Atassi B, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. Radiation Segmentectomy: A Novel Approach to Increase Safety and Efficacy of Radioembolization. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2011 Jan;79(1):163–71.
 181. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, et al. Radiation Segmentectomy: Potential Curative Therapy for Early Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2018 Jun;287(3):1050–8.
 182. Lencioni R. Management of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization in the era of systemic targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Aug;83(2):216–24.
 183. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008 May 21;100(10):698–711.
 184. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Intervent Radiol*. 2013 Feb 27;30(01):003–11.
 185. Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Dec 25;22(4):509–15.
 186. Chen CP. Role of Radiotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Transl Hepatol*. 2019 Jun 28;7(X):1–8.
 187. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.

188. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1485–91.
189. Lee YT, Wang JJ, Luu M, Nouredin M, Kosari K, Agopian VG, et al. The Mortality and Overall Survival Trends of Primary Liver Cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Nov 2;113(11):1531–41.
190. Kobayashi T, Aikata H, Kobayashi T, Ohdan H, Arihiro K, Chayama K. Patients with early recurrence of hepatocellular carcinoma have poor prognosis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017 Jun;16(3):279–88.
191. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio P Del, Benvegnù L, et al. Surveillance for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Is It Effective in Intermediate/Advanced Cirrhosis? *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2448–57.
192. Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes Dis*. 2020 Sep;7(3):308–19.
193. Marrero J. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1114–21.
194. Song T, Wang L, Xin R, Zhang L, Tian Y. Evaluation of serum AFP and DCP levels in the diagnosis of early-stage HBV-related HCC under different backgrounds. *Journal of International Medical Research*. 2020 Oct 31;48(10):030006052096908.
195. Chen Y, Yang X, Shao Y, Zhao H, Jiang J, Huang P, et al. Comparison of diagnostic performance of AFP, DCP and two diagnostic models in hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Ann Hepatol*. 2023 Jul;28(4):101099.
196. Ertle JM, Heider D, Wichert M, Keller B, Kueper R, Hilgard P, et al. A Combination of α -Fetoprotein and Des- γ -Carboxy Prothrombin Is Superior in Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Digestion*. 2013;87(2):121–31.
197. Aliyu AM, Olokoba AB, Bojuwoye MO, Okonkwo KC. The Combined Diagnostic Accuracy of Serum Alpha Fetoprotein and Des-Gamma Carboxyprothrombin in Hepatocellular Carcinoma among Chronic Liver Disease Patients in Ilorin. *Open J Gastroenterol*. 2021;11(12):255–74.

198. Xing H, Zheng YJ, Han J, Zhang H, Li ZL, Lau WY, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018 Dec;17(6):487–95.
199. Burciu C, Şirli R, Bende R, Popa A, Vulelici D, Miulescu B, et al. A Statistical Approach to the Diagnosis and Prediction of HCC Using CK19 and Glypican 3 Biomarkers. *Diagnostics*. 2023 Mar 27;13(7):1253.
200. Chen P, Song H, Xu W, Guo J, Wang J, Zhou J, et al. Validation of the GALAD model and establishment of a new model for HCC detection in Chinese patients. *Front Oncol*. 2022 Dec 23;12.
201. Pan YX, Sun XQ, Hu ZL, Xie W, Nie KX, Fang AP, et al. Prognostic Values of Alpha-Fetoprotein and Des-Gamma-Carboxyprothrombin in Hepatocellular Carcinoma in China: An Analysis of 4792 Patients. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021 Jun;Volume 8:657–70.
202. Liu Z, Wu M, Lin D, Li N. Des-gamma-carboxyprothrombin is a favorable biomarker for the early diagnosis of alfa-fetoprotein-negative hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Journal of International Medical Research*. 2020 Feb 13;48(2):030006052090257.
203. Wang CS. Usefulness of serum des-γ-carboxy prothrombin in detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6115.
204. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y, et al. Sensitivity and Specificity of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin for Diagnosis of Patients with Hepatocellular Carcinomas Varies According to Tumor Size. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):2038–43.
205. Tanabe Y, Ohnishi K, Nomura F, Iida S. Plasma abnormal prothrombin levels in patients with small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1988 Dec;83(12):1386–9.
206. Bettinger D, Schultheiß M, Bürk J, Panther E, Knüppel E, Küper R, et al. Impact of tumor markers in diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and their clinicopathologic correlation: an interim analysis. *Z Gastroenterol*. 2012 Jan 9;50(01).
207. Toniutto P, Fumolo E, Fornasiere E, Bitetto D. Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Aug 31;10(17):3932.
208. Villalba-López F, Sáenz-Mateos LF, Sánchez-Lorencio MI, De La Orden-García V, Alconchel-Gago F, Cascales-Campos PA, et al. Usefulness of

- PIVKA-II for monitoring after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2023 Apr 6;13(1):5621.
209. Ji J, Wang H, Li Y, Zheng L, Yin Y, Zou Z, et al. Diagnostic Evaluation of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin versus α -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in China: A Large-Scale, Multicentre Study. *PLoS One*. 2016 Apr 12;11(4):e0153227.
210. Wei RR, Wang CC, Li DJ, Hu XY, Liu K. [Diagnostic Value of Abnormal Prothrombin in HBV-related AFP-negative Hepatocellular Carcinoma]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May;51(3):411–5.

