



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI ETYOLOJİLERE BAĞLI HEPATOSELLÜLER
KANSERLİ HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK,
VİROLOJİK VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Murat BARDAKÇI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞIMANI

Prof. Dr. Kendal YALÇIN

DİYARBAKIR-2016



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI ETYOLOJİLERE BAĞLI HEPATOSELLÜLER
KANSERLİ HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK,
VİROLOJİK VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Murat BARDAKÇI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞIMANI

Prof. Dr. Kendal YALÇIN

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. Muhammed Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfükar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Uzman Dr. Zafer PEKKOLAY, Uzman Dr. Hikmet SOYLU, Uzman Dr. Abdullah KARAKUŞ, Uzman Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzman Dr. Ali Veysel KARA, Uzman Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzman Dr. Zeynep ORUÇ, Uzman Dr. Halis YERLİKAYA, Uzman Dr. Belma Özlem BALSAK, Uzman Dr. Bahattin GÖKDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kendal YALÇIN hocama teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamamda büyük emeği geçen Biyoistatistik A.B.D. öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ömer SATICI hocama katkılarından ve sabrından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK ve tüm Gastroenteroloji bölümüne teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen annem, babam, kardeşlerime ve her zaman en büyük desteğim olan değerli eşime, teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat BARDAKÇI

ÖZET

Amaç: Bölgemizde farklı etyolojilere bağlı olarak gelişen hepatosellüler kanserin epidemiyolojik, klinik ve tümör özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Toplam 377 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif ve prospektif olarak tarandı. HSK tanısı klinik/radyolojik/laboratuvar ve/veya histolojik bulgulara göre konuldu. Hastalar etyolojik nedenlerine göre gruplandırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması (yıl) 58.70 ± 12.50 idi. HCV'ye bağlı hastaların yaş ortalaması 65.42 ± 10.05 yıl olup daha ileri yaşlarda ($p=0.001$) ve HDV'ye bağlı hastaların yaş ortalaması 53.39 ± 10.75 yıl olup, daha genç yaşlarda HSK geliştiği tespit edildi. 310 hasta erkek, 67 hasta kadın olup, erkekler hastaların % 82.2'sini oluşturmaktaydı. HSK vakalarının % 57.8'i HBV'ye, % 15.6'sı HDV'ye, % 8.2'si HCV'ye, % 18.3'ü non-viral nedenlere bağlı geliştiği görüldü. Hastaların ortalama enfeksiyon süresi 9.38 ± 9.08 yıl olup, hastaların % 23.6'sı antiviral tedavi almaktaydı. Gruplar arasında ortalama viral replikasyon düzeyi HCV'ye bağlı HSK hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Hastaların büyük çoğunluğunda HSK'nın siroz zemininde geliştiği tespit edildi. Tüm gruplarda AFP düzeyleri yüksek olup HBV grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (0.008). Hastaların büyük çoğunluğu tanı sırasında Child-Pugh B-C olarak değerlendirildi. Maksimum tümör çapı tüm gruplarda 5 cm'nin üzerindeydi. Gruplar arasında ortalama sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Viral hepatitler, HSK gelişiminde en önemli risk faktörü olup, HSK sıklıkla siroz zemininde gelişmektedir. Bu nedenle özellikle siroz hastalarının takip ve taranması büyük önem taşımaktadır. Bölgemizde HSK'lı hastalardaki ileri yaş ve ileri hastalık evresi bu konunun hala önemini koruyan ciddi bir sağlık problemi olmaya devam ettiğini göstermektedir. Bu konudaki gelişmelerin HSK'lı hastaların prognozunu olumlu yönde etkileyeceği aşikardır. Bu yüzden ülkemizde, tanısal ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinin yanında, ulusal kanser izlem programlarının uygulanmasına ivedilikle ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Hepatosellüler karsinoma, hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, hepatit D virüsü, etyoloji, epidemiyoloji

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aim to evaluate the etiologic factors associated with Hepatocellular carcinoma and their role on the clinical outcome and prognosis of the disease.

Method: 377 patients diagnosed with Hepatocellular carcinoma were analysed both retrospectively and prospectively. HCC was diagnosed based on radiologic, histologic, clinical and laboratory findings. Patients were randomized according to the etiologic factors.

Results: Mean age in patients were 58.70 ± 12.50 years. HCC were developed in elder age in HCV group (mean age: 65.42 ± 10.05 years) ($p=0.001$), in contrast to HDV group (mean age : 53.39 ± 10.75 years). 310 of patients were male (82%) and 67 of them were female. HCC occurs secondary to HBV in 57.8%, HDV in 15.6%, HCV in 8.2% and non-viral causes in 18.3% of all patients. Mean duration of infection in patients were 9.38 ± 9.08 years and 23.6% of them were on antiviral therapy. Between groups, mean viral replication rate was found to be statistically higher in patients with HCC due to HCV ($p=0.001$). In many patients, HCC were developed secondary to cirrhosis. In all groups, serum AFP levels were high which is statistically most significant in hepatitis B virus group ($p=0.008$). Many patients were Child-Pugh B-C while at diagnosis and maximum tumor diameter was above 5 cm in all groups. Among all groups, no statistically significant difference in average survival rate were found.

Conclusion: HCC which the most important risk factors are viral hepatitis, frequently occurs in patients with cirrhosis, so surveillance and follow-up of cirrhotic patients are crucial. In our region, old age and high stage of disease while at diagnosis still remain an important healthcare problem. That is why, in our country, we urgently need cancer surveillance programs as well as new diagnostic and therapeutic developments.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, etiology, epidemiology

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
SİMGELER VE KISALTMA LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatosellüler Karsinoma	2
2.1.1. Giriş ve Tanım	2
2.1.2. Hepatosellüler karsinomanın epidemiyolojisi	2
2.1.2.2. Irk ve etnisite	6
2.1.2.3. Cinsiyet	7
2.1.2.4. Yaş	8
2.1.3. Risk faktörlerinin dağılımı	9
2.1.4. Hepatosellüler karsinoma için risk faktörleri	12
2.1.4.1. Hepatit B virüs enfeksiyonu	12
2.1.4.2. Hepatit C virüs enfeksiyonu	18
2.1.4.3. Hepatit D virüs enfeksiyonu	21
2.1.4.4. Alkol	22
2.1.4.5. Aflatoksin	23
2.1.4.6. Obezite	25
2.1.4.7. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	26
2.1.4.8. Diyabet	27
2.1.4.9. Sigara	28
2.1.4.10. Oral Kontraseptifler	29
2.1.4.11. Hemokromatozis	30
2.1.4.12. Diyet	31
2.1.5. Hepatosellüler karsinomada etyopatogenez	32
2.1.6. Hepatosellüler kanserde klinik	34

2.1.7. Hepatoselüler karsinomada tanı	36
2.1.8. Serum markerlarının rolü	41
2.1.9. Hepatosellüler karsinomada tarama	44
2.1.10. Evreleme	45
2.1.10.1. Okuda evreleme sistemi	46
2.1.10.2. CLIP skortlama sistemi	47
2.1.10.3. Barselona klasifikasyonu	47
2.1.11. Doğal seyir ve prognoz	47
2.1.12. Hepatosellüler karsinomada tedavi yönetimi	48
2.1.12.1. Cerrahi tedavi	52
2.1.12.2. Cerrahi dışı tedavi modaliteleri	54
2.1.11.3. Sistemik tedavi	57
3. MATERYAL-METOD	58
4. BULGULAR	60
4.1. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri	60
4.2. Klinik Özellikler	61
4.3. Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler	62
4.4. Serolojik ve Virolojik Parametreler	63
4.5. Tümör Özellikleri	65
4.6. Tedavi Modaliteleri	66
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tüm hastaların epidemiyolojik özellikleri	60
Tablo 2: Gruplar arası epidemiyolojik özelliklerin karşılaştırılması	61
Tablo 3: Tüm hastaların klinik özellikleri	62
Tablo 4: Hastaların hematolojik ve biyokimyasal testleri	63
Tablo 5: Hastaların serolojik ve virolojik testleri	64
Tablo 6: Hastaların serolojik ve virolojik testleri	64
Tablo 7: Tüm hastaların tümör özellikleri	65
Tablo 8: Hastalarda uygulanan tedavi modaliteleri	65



SİMGELER VE KISALTMA LİSTESİ

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
AFB1	: Aflatoksin B-1
AFP	: Alfa fetoprotein
ALT	: Alanin amino transferaz
APASL	: Asian Pacific Society for the Study of the Liver
AST	: Aspartat amino transferaz
BCLC	: Barselona klinik kanser evreleme sistemi (Barcelona Clinical Cancer Staging System)
CLIP	: Cancer of the Liver Italian Program
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Computed Tomography
CTP	: Child-Turcotte-Pugh
CUPI	: Tokyo skoru ve Çin Üniversitesi Prognostik İndeks
DKK1	: Dickkopf-1
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Displastik nodül
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
GS	: Glutamin sentetaz
GPC3	: Glipikan-3
GP73	: Golgi proteini 73
HBsAG	: Hepatit B yüzey antijeni
HBeAG	: Hepatit B e antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HCC	: Hepatocellular carcinoma
HCV	: Hepatit C virüs
HDV	: Hepatit D virüs
HGDN	: Yüksek dereceli displastik nodül
HH	: Herediter hemokromatozis

HSK	: Hepatosellüler Karsinoma
HSP70	: Isı şok proteini 70
HVPG	: Hepatik venöz basınç gradiyenti
IGF-IIr	: Insulin like Growth Factor-II reseptor
INR	: Uluslar arası normalleştirme oranı (International Normalized Ratio)
IL-6	: İnterlökin-6
JIS	: Japonya entegre sistemi
LCSGJ	: Japonya Karaciğer Kanseri araştırmaları Grubu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LHDN	: Düşük dereceli displastik nodül
LT	: Lokorejyonel tedavi
LOH	: Allel Kaybı (Loss of Heterozigoty)
MDM2	: Murine Double Minute-2
MELD	: Son dönem karaciğer hastalığı için model skoru (Model for End Stage Liver Disease)
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OKS	: Oral Kontraseptif
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEİ	: Percutaneous Ethanol Injection
PHT	: Portal Hipertansyon
PIVKA II	: Protein-induced by vitamin K absence or antagonist II
PTZ	: Protrombin zamanı
RECIST	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RFA	: Radiofrequency Ablation
RN	: Rejeneratif Nodül
SCCA 91	: Skuamöz hücre karsinomu antijeni
SHARP	: Sorafenib HSK Değerlendirme Randomize Protokol
TACE	: Transarterial Chemoembolization
TNM	: Tumor, lymph Nodes, Metastasis
UCSF	: San Francisco Üniversitesi (UCSF)

USG : Ultrasonografi
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Dünyada altıncı en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır (1). HSK erkeklerde en yaygın beşinci, kadınlarda en yaygın dokuzuncu kanserdir. HSK günümüzde kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (2,3) (9,10).

HSK'lı hastalarda etyolojik nedenler coğrafik farklılıklar göstermektedir. Batı toplumlarında HCV ve alkol önde gelen nedenler iken doğu toplumlarında HBV ön sırayı almaktadır (7,8). Bölgemizde HBV'le birlikte HDV enfeksiyonu etyolojik ajan olarak önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. HSK köken aldığı etyolojik ajanların farklılığına bağlı olarak değişik epidemiyolojik, klinik ve virolojik özelliklerle prezente olabilmektedir.

Ülkemizde HSK'yla ilgili sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Bu yüzden ülkemizde hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam eden karaciğer kanserli hastaların epidemiyolojik, klinik, virolojik ve tümör özelliklerinin iyi anlaşılması konusunda geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada; bölgemizde farklı etyolojilere bağlı olarak gelişen hepatosellüler kanserli hastaların epidemiyolojik, klinik, virolojik ve tümör özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatosellüler Karsinoma

2.1.1. Giriş ve Tanım

Karaciğerin malign tümörleri, primer (karaciğer dokusundan köken alan) ve sekonder (metastatik) olmak üzere iki grupta incelenir. Primer ve metastatik karaciğer tümörleri etyolojileri farklı olmasına rağmen klinik belirtileri, tanı yöntemleri ve tedavileri benzerlik gösterdiğinden çoğu zaman birlikte değerlendirilmektedir. Karaciğerin primer malign tümörleri hepatosit ve intrahepatik safra yolları epiteli ile mezenkimal dokulardan gelişir. Hepatosellüler karsinoma (HSK), kolanjiosellüler karsinoma ve hepatoblastom epitelyal dokulardan gelişmektedir. Mezenkimal dokulardan anjiosarkom, robdomysosarkom ve mixt tümörler gelişmektedir. Karaciğerin en sık gözlenen primer malign tümörleri hepatosellüler karsinoma (HSK) ve kolanjiosellüler karsinomadır. Primer karaciğer kanserlerinin % 90'ını hepatosellüler karsinoma, % 10'unu ise kolanjiosellüler karsinoma oluşturur. Birbirlerinden çoğunlukla histolojik, nadiren de immünohistolojik yöntemlerle ayrılırlar.

2.1.2. Hepatosellüler karsinomanın epidemiyolojisi

Primer karaciğer kanseri olan hepatosellüler karsinoma primer karaciğer kanserlerinin % 85-90'nını oluşturur (11). Hepatosellüler karsinom (HSK) dünya çapında en yaygın ve en ölümcül malignitelerden biridir, yılda 500000'den fazla yeni olgu ile tüm yeni tanı kanserlerin % 6'sını oluşturduğu hesaplanmaktadır (12,13). 2001 yılında dünya çapında erkeklerde beşinci en sık görülen, kadınlarda sekizinci en sık görülen malignite olarak tespit edilmiştir (14). 2008 yılı verilerine göre sırasıyla erkeklerde 520000, kadınlarda 230000 tahmini yeni vaka sayısı ile erkeklerde beşinci, kadınlarda yedinci en sık görülen kanser olmuştur (9).

2.1.2.1. Global insidans

HSK vakalarının % 80'inden fazlası Sahra Altı Afrika ve Doğu Asya'da bulunmaktadır. Dünyadaki vakaların % 50'den fazlası tek başına Çin'de (yaş-standardize insidans hızı: erkek, 35.2/100000; kadınlar, 13.3/100000) bulunmaktadır. Diğer yüksek oranların (20/100000) görüldüğü ülkeler Senegal (erkek 28.47/100000; kadın, 12.2/ 100000), Gambia (erkek, 39.67/100000; kadın, 14.6/ 100000) ve Güney

Kore'dir. (erkek, 48.8/100000; kadın, 11.6/100000). Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey Avrupa ve Okyanusya ülkeleri düşük oranda görülen bölgelerdir (5.0/100000) (15). Yeni vakaların büyük çoğunluğu Güney-Orta Amerika ve Avrupa'nın bazı bölgeleriyle karşılaştırıldığında (5/100000'ten az) Sahra Altı Afrika ve Doğu Asya gibi bölgelerde meydana gelmektedir (20/100000'den fazla) (16,17,18). 2009'da yapılan yayında yaş standardize edilmiş oranlar özellikle hepatosellüler kanserin, Doğu ve Güneydoğu Asya (erkeklerde 20/100000'den fazla, kadınlarda 10/100000'dan fazla) ile Orta ve Doğu Afrika'da (erkeklerde 5-20/100000'den fazla, kadınlarda yaklaşık 8-19/100000) yüksek insidansa sahip olduğunu göstermektedir (19,20). 2012 verilerine göre HSK vakalarının % 83'ü az gelişmiş ülkelerde olup 2012 yılında 782000 yeni vaka bildirilmiştir. Erkeklerde en yüksek insidansın görüldüğü bölgeler Doğu ve Güneydoğu Asya olmuştur. Güney Avrupa ve Kuzey Amerika orta düzey insidans bölgeleri olurken en düşük insidans bölgeleri Kuzey Avrupa ve Orta Asya olmuştur. Kadınlarda oranlar genel olarak daha düşük olup en yüksek insidans bölgeleri Doğu Asya ve Batı Afrika olmuştur. HSK insidans ve mortalite oranları birbirine benzer bulunmuştur (21).

HSK; İran, Irak, Kuveyt, Umman, Katar, Suudi Arabistan, Bahreyn ve Lübnan gibi Orta Doğu ülkelerinde Güney-Doğu Asya ülkelerine kıyasla daha az görülmektedir, ancak Mısır farklı olarak yüksek görülme oranlarına sahiptir (22). Kazakistan, Kırgızistan, Tacikistan, Türkmenistan gibi Orta Asya ülkelerinde de HSK görülme oranları bazı Orta Doğu ülkeleri gibi düşüktür (2).

HBV ve HCV dünyadaki HSK vakalarının % 75'inin nedenidir, gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha fazladır (15). HBV enfeksiyonu Japonya, Suudi Arabistan, Mısır ve Pakistan hariç Asya'da HSK'nın ana nedenidir. Ek olarak Çin ve Tayvan başta olmak üzere aflatoxin maruziyeti de Asya'da önemli bir risk faktörüdür (23,24). Öte yandan, alkol, obezite, diyabet ve NAYKH gibi diğer faktörlerin Asya ülkelerinde HSK oluşumuna katkısı düşüktür (16,32). Amerika, Avustralya, Batı ve Kuzey Avrupa gibi yüksek gelirli ülkelerde oranlar erkeklerde 7.5/100000, kadınlarda 2.5/100000'ten azdır, Güney Avrupa'da oranlar orta seviyede olup erkeklerde 10/100000, kadınlarda 3/100000 civarındadır (19,20). Tipik olarak düşük insidans bölgeleri Kanada (erkek, 3.2/100000; kadın, 1.1/100000), Kolombiya (erkek, 2.2/100000; kadın, 2.0/100000), Amerika (erkek, 2.2/100000; kadın,

1.1/100000) ve Avustralya'dır (erkek, 3.6/100000; kadın, 1.0/100000). Güney Avrupa ülkelerinde görülme oranları orta düzeyde olup; İspanya'da (erkek, 7.5/100000; kadın, 2.4/100000), İtalya'da (erkek, 13.5/100000; kadın, 4.6/100000), Yunanistan'da (erkek, 12.1/100000; kadın, 4.6/100000) olarak hesaplanmıştır (15). Coğrafi dağılımda görülen bu farklılıkların HBV-HCV prevelansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (16).

Dünya çapındaki karaciğer kanserlerinin neredeyse yarısı Çin'de olmasına rağmen, bu ülkedeki HSK insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur. Aflatoksin; HBV ve HCV'den sonra Çin'de HSK'nın ikinci en sık nedenidir (25). Kötü prognozu göz önüne alındığında HSK'dan ölümlerin tahmini sayıları yeni vaka sayılarından farklı değildir ve dünyada kanserden ölümlerin üçüncü en sık nedenidir (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde Hepatosellüler karsinom (HSK) sıklığı artmaktadır. Yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları son 2 yılda iki katına çıkmıştır. Benzer artışlar, mortalite ve hastaneye yatış oranlarında da görülmektedir. ABD'de yılda 8500-11500 arasında yeni HSK vakasının olduğu tahmin edilmektedir. ABD'de HSK olgularında risk faktörlerinin zamansal değişimleri belirsizliğini korumaktadır. Ancak mevcut çalışmalar son yıllarda HCV enfeksiyonundaki artışın HSK'da gözlenen artışın en azından yarısından sorumlu olduğunu açıklıyor gibi görünmektedir. HCV ile ilişkili HSK vakalarının önümüzdeki on yıl için artmaya devam etmesi beklenmektedir. Obezite ve diyabet gibi hastalıklarda görülen insülin direnci sendromu ABD'de HSK için risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (26).

HSK'da 5 yıllık sağkalım oranları Amerika'da 2002-2008 yılları arasında % 15, Avrupa'da 2000-2007 yılları arasında % 12, düşük gelirli ülkelerde 2002 yılında % 5 olarak bulunmuştur (12). HSK hızla gelişen ve ölümcül bir kanser olmasına rağmen tedavisi hala tatmin edici olamamakta ve önlenmesiyle ilgili de yeterince bilgi bulunmamaktadır (27,28). Asya'daki bazı yüksek riskli ülkelerde HSK insidansı azalırken Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da önemli ölçüde artmıştır (19,20). 1978-1982 ve 1993-1997 yıllarında Hong Kong, Şangay, Singapur ve Çin popülasyonları arasında HSK insidansında azalma olduğu bildirilmiştir (15). Çoğu Asya ülkesinde HBV aşısı yaygın hale gelmiş olup HSK oranlarının azalmasında etkili olmaktadır (29). Buna karşılık ABD ve Avustralya gibi düşük oranda görülen

bölgelerde 1978-1982 ve 1993- 1997 yılları arasındaki kayıtlarda HSK insidansında artış bildirilmiştir (30).

HSK tanısı ileri evrelerde konulduğu için insidans ve mortalite oranları birbirine benzerdir (31). HSK'ya bağlı ölümlerin belirgin derecede yüksek olduğu Japonya'da her iki cinsiyette de düşme eğilimi olup, 1996-1997 yıllarından sonra yılda yaklaşık % 4 oranında düşme olmuştur, 2002-2007 yılları arasında erkeklerde 17.6'dan 13.7/100000'ye; kadınlarda 5.1'den 4.21/100000'e gerilemiştir (32). HSK'nın ulusal bir sağlık sorunu olduğu Güney Kore'de yapılan çalışmalar, HSK görülme oranlarının ve HSK'ya bağlı mortalite oranlarının düştüğünü göstermektedir. Çalışmalarda bu düşüş HBV aşılması, tarama programlarının geliştirilmesi ve antiviral tedavi başlanması gibi faktörlere bağlanmıştır (33). Tayvan'da yapılan bir çalışmada HBV aşısı sonrası çocukluk çağında HSK vakalarında düşüş olduğu görülmüştür (29). Ayrıca 1980'lerden sonra Çin hükümetinin diyetle ilgili yaptığı düzenlemeler çeşitli bölgelerde hepatokarsinojen Aflatoksin B1'le karşılaşma oranlarını azaltmış ve bununla birlikte HSK insidansında da düşüş görülmüştür (34). Avustralya'da oranlar son yıllarda erkeklerde 2.3/100.000, kadınlarda 0.5/100.000 civarında neredeyse sabit kalmıştır. ABD ve Avustralya'da 2007 yılında 45-64 yaş arası yetişkinler arasında HSK'ya bağlı mortalite oranlarında (sırasıyla erkeklerde 5.2'den 7.3/100000'e; kadınlarda 1.1'den ve 1.2/100000'ye) bazı artışlar gözlenmiştir. Son yıllarda HSK mortalite oranı daha yüksek olan İtalya, Fransa, İspanya gibi ülkelerde mortalite oranları azalmış ancak daha önce düşük mortalite bölgesi olan Kuzey Avrupa ülkeleri ve Portekiz'de bu oran artmıştır. Sonuç olarak HSK ölüm oranları son yıllarda Avrupa'da daha homojen bir hale gelmiştir. Çoğu Avrupa ülkesinde kadınların HSK mortalite eğilimleri erkeklere göre daha olumlu seyretmiştir. ABD ve Avustralya'daki HSK mortalite oranlarındaki eğilimler Orta ve Kuzey Avrupa ülkelerinde gözlenen oranlara benzerdir, 45-64 yaş popülasyonunda yukarı doğru bir eğilim olup kadınlarda daha olumlu eğilimler gözlenmektedir (32). Avrupa'da HSK'daki eğilimlerin dünyanın diğer alanlarında olduğu gibi kronik HBV ve HCV enfeksiyonunun sonraki nesillerdeki yaygınlığında oluşan değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (35). Güney Avrupa'da HBV aşılama programının kabulünden sonra genç kuşaklarda HBV ve HCV prevelansında azalma olması (36)

ve alkol tüketiminin azalması HSK görülme oranındaki azalmayı açıklamaktadır (37). Orta ve Kuzey Avrupa'da HCV enfeksiyonu ve alkol tüketiminin giderek yaygınlaşması buralardaki olumsuz eğilimi açıklamaktadır. Benzer şekilde, ABD'de HSK mortalite oranındaki artış 1960 ve 1970'li yıllarda 1945-65 yılları arasında doğan nesilde kontamine kan transfüzyonu ve enjeksiyonla uyuşturucu kullanımına bağlı bulaş sonucu meydana gelen HCV maruziyetine bağlanmıştır (38). Batı Avrupa erkeklerinde tütün kullanımı tanımlanmış başka bir risk faktörü olup tütün kullanımının azalması HSK mortalite oranlarındaki düşüşü etkilemektedir. Diyabet HSK için bir risk faktörü olup, obezite dolayısıyla diyabet prevalansının artmasının pek çok popülasyonda özellikle Kuzey Amerika'da HSK'daki kötü eğilimlerde rol almış olabileceği düşünülmektedir (39).

Türkiye'de kronik HBV ve HDV enfeksiyonu hepatosellüler karsinom gelişimindeki en önemli etyolojik faktördür. Türkiye'de HSK sıklıkla daha ileri yaşlarda ve sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Uzunlunoğlu ve ark. tarafından yayınlanan toplam 207 hastayı içeren çalışmada Türkiye'de etyolojide en sık HBV enfeksiyonu (% 56), ikinci sırada ise HCV enfeksiyonu (% 23.2) ve buna bağlı oluşan siroz vakaları, üçüncü sırada ise alkolik karaciğer hastalığı tespit edilmiştir (40). Yapılan başka bir çalışmada özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde HSK'nın en sık nedenin HBV enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada vakaların % 45'inde tek başına HBV enfeksiyonu pozitifken % 29'unda HBV enfeksiyonuna HDV'nin eşlik ettiği tespit edilmiştir (41).

2.1.2.2. Irk ve etnisite

Yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafi bölge ile ilgili HSK insidansında çarpıcı farklılıklar vardır. ABD'de asyalılar siyahlardan iki kat daha fazla, ispanyollar beyazlara göre iki kat daha fazla etkilenmektedir. Ancak, son zamanlarda artış orantısız bir şekilde 45-65 yaş arası beyaz ve Hispanik erkekleri etkilemiştir (26). ABD'de yapılan bir çalışmada HSK tanısı alan hastaların % 6'sında HBsAg pozitifken, siyah ırkın % 16'sı ve asyalıların % 50'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur. HCV seropozitifliği beyaz ve siyah ırkta % 50 iken asyalılarda % 30 olarak bulunmuştur (42). ABD'de yapılan başka bir çalışmada Asya/Pasifik etnik kökenli bireylerde HSK insidansı beyazlardan üç kat, siyah ve ispanyol kökenlilerden iki kat daha fazla bulunmuştur. ABD'de çalışmaların büyük kısmı ilk nesil göçmenlerle

yapılmış olup, bu farklılıkların tek başına etnik kökenden ziyade kısmen çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu düşünülmüştür (19). Göçmen oranlarının çok az olduğu Malezya’da etnik kökenler arasında açıklanamayan bir farklılık bulunmaktadır. Çinli erkekler Hintli ve Malezyalı erkeklerden iki kat daha yüksek risk altındadır (43). Singapur’da yapılan bir çalışmada Çinli erkeklerde HSK oranları Hintli erkeklerden yüksek bulunmuştur. Kadın oranları karşılaştırıldığında Çin kökenlilerde Hint kökenli kadınlara göre daha yüksek HSK görülme oranları bulunmuştur. ABD’de her yaşta ve iki cinsiyette HSK oranlarına bakıldığında Asyalılarda, Afrika kökenlilere ve beyazlara göre iki kat daha yüksek bulunmuştur (15). ABD’de yapılan bir çalışmada Kafkasya kökenlilerin Afrika kökenlilerden iki-üç kat daha az etkilendiği, Asya/Pasifik kökenliler ve Amerikan yerlilerinin Afrika kökenlilerden iki-üç kat daha fazla etkilendiği görülmüştür. Erkeklerde en yüksek oranlar Çin, Kore, Filipinler ve Japonya gibi Asya ülkelerinde tespit edilmiştir. Bu etnik farklılıkların HSK için major risk faktörlerinin alınma oranları ve bu risk faktörlerine ne kadar süre maruz kalındığından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Örneğin HBV, HCV ve alkol tüketimine bağlı siroz oranı Afrika kökenlilerde Kafkaslara göre iki-üç kat daha yüksek bulunmuştur (44).

2.1.2.3. Cinsiyet

HSK coğrafi bölge fark etmeksizin erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Ancak bu durum ülkelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık HSK insidansı ile pozitif korelasyon göstermektedir (45). Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda HSK görülmesi, erkeklerdeki daha yüksek sigara ve alkol kullanım oranlarına ve/veya östrojen ve androjen faaliyetleriyle ilişkili olabilir (46,47). Oranlar erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır, bu fark yüksek insidanslı bölgelerde düşük insidanslı bölgelere göre daha fazladır (19,20). 2002 yılı için GLOBOCON tahminlerine göre erkek kadın oranı 2.4 olup, bu oran HSK insidansının yüksek olduğu bölgelerde artmaktadır (18). Hemen hemen bütün popülasyonlarda HSK erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir, erkek/kadın oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. Erkek/kadın oranları özellikle yüksek ve orta düzeyde HSK insidans oranlarında en yüksektir. Örneğin Fransa’da erkek/kadın oranı 5:1 bulunmuştur. Ancak düşük insidans bölgesi olan Orta ve Güney Amerika’da kadın ve erkekler arasında daha eşit bir dağılım söz konusudur. HSK’da

görülen erkek/kadın oranlarının bir kısmı genel olarak kanserlerin erkeklerde daha fazla görülmesiyle açıklanabilmektedir ancak geriye kalan cinsiyet farklılıkları halen açıklanmayı beklemektedir. Erkeklerde HSK'nın daha yüksek oranlarda görülmesinin nedenlerinden biri risk faktörlerine maruziyetin cinsiyete özgü farklılıkları ile ilgili olabilir (17). Erkekler HBV ve HCV ile daha sık enfekte olup daha fazla alkol tüketmekte, daha fazla sigara kullanmakta ve vücut kitle indeksleri (VKİ) daha fazla olup, aynı zamanda daha fazla demir birikimleri bulunmaktadır (48).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada HSK erkek/kadın oranı 4:1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kadın-erkek yaş ortalaması arasında fark bulunmamıştır (49). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada erkek/kadın oranı 5.8:1 olarak bulunmuştur (41).

2.1.2.4. Yaş

HSK yaş dağılımı; insidans hızı, cinsiyet ve bölgeye göre değişmektedir. Amerika, İngiltere ve Kanada gibi düşük riskli ülkelerde ve özellikle Çin gibi yüksek riskli Asya ülkelerinde en yüksek oranlar 75 yaş ve üstünde görülmektedir (46). HSK, HBV'nin endemik olduğu bölgeler dışında 40 yaşından önce nadiren görülmektedir (44). ABD'de son yıllarda HSK görülme sıklığında artış olmuştur, hastaların dağılımı 45-60 yaş arasındaki daha genç yaşlara kaymıştır, bu kayma tüm etnik gruplar ve her iki cinsiyette de olmuştur, bunun muhtemelen 1960-1970 yılları arasındaki HCV salgınına bağlı olduğu düşünülmektedir (44,50,51). Gambia ve Mali gibi yüksek riskli Afrika ülkelerinde hastalığın pik yapma yaşı erkeklerde 60-65, kadınlarda 65-70 yaşa düşmüştür. Hemen hemen tüm bölgelerde HSK'nın pik yapma yaşı kadınlarda erkeklerden 5 yıl daha fazladır. Bu değişkenlik olasılıkla bölgesel baskın hepatit virüsü farklılıkları, viral enfeksiyona maruz kalma yaşı ve diğer risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir. HCV taşıyıcılarının çoğu yetişkin yaşlarda virüsle enfekte olurken HBV taşıyıcıları daha genç yaşlarda enfekte olmaktadır (17,46). Türkiye'de yapılan bir çalışmada HSK'nın en sık 50 yaş üzerinde görüldüğü tespit edilmiştir (41).

2.1.3. Risk faktörlerinin dağılımı

HSK birçok risk faktörü ve kofaktör ile ilişkili kompleks bir hastalıktır (4,52). HSK için başlıca risk faktörleri HBV-HCV enfeksiyonu, alkol kullanımı, aflatoksin maruziyeti, obezite, diyabet ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (4,5,6).

Kronik HBV ve HCV enfeksiyonları HSK'nın dünyada tanımlanan major risk faktörleridir (27,28,53). Dünya çapında 350 milyon insanın HBV tanısı aldığı ve HSK vakalarının % 50-80'inden HBV'nin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (54). HSK riski ile HBV bulaşma yaşı arasında ters bir orantısal ilişki vardır (55,56). Bu aynı zamanda HBV'nin prenatal veya erken çocukluk çağında bulaştığı yüksek riskli toplumlarda genç yaş gruplarında HSK riskinin, düşük ve orta riskli alanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu fikrini desteklemektedir (13). HBV Doğu Asya'da, HCV Akdeniz ülkelerinde en yaygın risk faktörüdür (36). Gelişmekte olan ülkelerde aflatoksin maruziyetinin eşlik ettiği veya aflatoksin maruziyeti olmadan kronik HBV enfeksiyonu HSK'nın en önemli nedenidir. Bu ülkelerde HBV enfeksiyonu anneden yenidoğana geçer ve bu çocukların % 90'ında kronik HBV enfeksiyonu gelişir (52,57). Kronik HBV enfeksiyonu prevelansı ve HSK insidansı arasında güçlü bir coğrafi ilişkinin olduğu kanıtlanmıştır. Global olarak tüm karaciğer kanserlerinin % 54'ünün HBV'ye bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (58). Düşük prevelanslı HBV bölgeleri (HBsAg pozitifliği < % 2); Kuzey Amerika, Batı-Kuzey Avrupa ve Avustralya, HBV taşıyıcılığının orta (intermediate) prevelanslı (HBsAg pozitifliği % 2-7) olduğu bölgeler; Güney ve Doğu Avrupa ile Orta Doğu, HBV enfeksiyonunun en yüksek yaygınlık oranının (> % 8) olduğu bölgeler; Çin, Güneydoğu Asya ve Sahra Güneyi Afrika'dır (36,53). Güney İran'da yapılan yeni bir çalışmada HBV, HSK'nın % 52.1'ine neden olarak ana risk faktörlerinden biri olarak bulunmuştur (59). HBV ile ilişkili HSK vakalarının çok büyük bir kısmı düşük ve orta gelirli ülkelerde bulunmaktadır, vakaların % 10'undan azı yüksek gelirli Kuzey Amerika ve Batı-Kuzey Avrupa'dadır. HSK insidansının düşük olduğu yüksek gelirli ülkelerde karaciğer kanserlerinin dörtte birinin azından HBV sorumlu tutulmaktadır. HBV'ye karşı etkili bir aşının kullanılmasıyla 1980 sonrası doğan nesilde HSK gelişimini önlemede anlamlı bir fırsat yakalanmıştır. HBV endemik bölgelerde başlatılan çocukluk çağı aşılama programları bu toplumlarda HBV taşıyıcılarının yaygınlığında önemli bir azalma sağlamıştır.

Yenidoğanların evrensel olarak bağışıklanmasını amaçlayan programlar dünya çapında birçok yüksek riskli ülkelerde uygulanmıştır (36). Tayvan'da yapılan aşılama programı ile çocuk ve ergenlerdeki HBV ile ilişkili HSK yüzdesinde azalma olmuştur (60,61). Suudi Arabistan ve Malezya'da çocuklarda HBV enfeksiyonu prevelansı aşılama başladığından beri düşmüştür (62,63).

Dünya çapında 170-200 milyon insan HCV ile enfekte olup, özellikle cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygın olduğu bölgelerde HSK'nın önemli bir nedenidir (64,65). HCV hastalarında HSK gelişme riski tahminen sağlıklı insanlara göre 15-20 kat daha fazladır, aynı zamanda ileri hepatik fibrozis ve sirozlu hastalarda risk daha da artmıştır (66). Dünyada meydana gelen tüm HSK vakalarının yaklaşık üçte biri HCV'ye bağlanmaktadır. HCV nedeniyle HSK oranı, düşük ve orta gelirli ülkelerde (% 33), yüksek gelirli ülkelere göre (% 20) daha yüksektir; Güneydoğu Asya'da % 30-40, Kuzey ve Orta Afrika'da % 50-60, ancak İtalya'da % 60'ın üzerindedir (67). HCV'nin en yaygın olduğu bölgeler Afrika ve Asya ülkeleridir. (Afrika % 5.3 ve Asya % 2.15-3.9) (68,69). Asya ülkelerindeki HCV prevelansı coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermektedir, Suudi Arabistan, Mısır ve Pakistan'da HCV, HSK etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Japonya'daki HSK vakalarının % 80-90'ı (22,70,71), Suudi Arabistan'da (% 39.5), Mısır'da (% 69) ve Pakistan'da (% 45) HSK için başlıca risk faktörü HCV'dir (36,72). HBV prevelansının düşük olduğu Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya gibi bölgelerde HSK'nın en sık nedeni HCV enfeksiyonudur (22). Doğu ve Güneydoğu Asya'da HCV görülme sıklığı çok yüksektir (16).

Hindistan'da yaklaşık 45 milyon kişinin HBV ve 15 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (73). Japonya, Avrupa ve Amerika'da HSK vakalarının yaklaşık % 60'ının HCV enfeksiyonuna bağlı meydana geldiği, % 20'sinin HBV enfeksiyonuna, geriye kalan % 20'sinin alkolik karaciğer hastalığı veya kriptojenik sebeplere bağlı meydana geldiği tahmin edilmektedir (13). HCV enfeksiyonunu önlemek için bir aşı olmamasına rağmen virüsün bulaşmasının ana yolu olan parenteral bulaşın önlenmesiyle yeni enfeksiyonların azaltılması mümkündür (36). Kan bağışında anti-HCV taranması transfüzyon sonrası HCV vakalarının sayısında önemli düşüşlere yol açmıştır; ayrıca, tek kullanımlık iğne ve şırıngaların kullanımı ve diğer tıbbi prosedürler ile ilgili değişiklikler önemli ölçüde

HCV enfeksiyonunu azaltmıştır (74). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kan bağışçıları için anti-HCV tarama testlerinin kullanılması öncesinde, kan transfüzyonu ve enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı HCV'nin önde gelen nedenleri olarak kabul edilmekteydi, ancak rutin kan donör taraması uygulamasından sonra gelişmiş ülkelerde enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı HCV'nin ana risk faktörü olmuştur (22,75).

Viral hepatitler dışındaki etyolojik faktörler aflatoksin, alkol tüketimi, obezite, tip 2 DM ve NAYKH olarak özetlenmiştir. Bu nedenle, alkol ve toksin maruziyetinden kaçınma HSK riskini azaltmada etkilidir. Alkol, obezite, DM ve NAYKH gibi diğer faktörlerin Asya ülkelerinde HSK oluşumuna katkısı düşüktür (16,22). Alkol, siroza yol açan en önemli faktörlerden biri olarak gelişmiş ülkelerde HSK'nın % 15-45'inden sorumludur (46,76). Alkolik sirozun yıllık insidansı % 1-4'tür. Asya ülkelerinde Avrupa ve Amerika'ya göre alkol tüketiminin HSK gelişiminde rolü düşüktür. Özellikle Orta Doğu ülkeleri ve Güneydoğu Asya ülkelerinde alkol tüketim oranı çok düşüktür (16,22,59).

Amerika Birleşik Devletleri, İskandinav ülkeleri, Tayvan ve Japonya'da genel popülasyonla yapılan kohort çalışmalarına göre, obez kişilerde HSK gelişme riski normal kilodaki kişilere göre 1.5-2 kat daha yüksek bulunmuştur. NAYKH açıkça obezite ve tip 2 DM ile bağlantılıdır, bu yüzden HSK için olası bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (77,78,79,80). Danimarka'da yapılan bir çalışmada obezlerde HSK gelişme riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (78). Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında Güneydoğu Asya ülkelerinde obezite prevalansı düşüktür, ancak Güneydoğu Asya ülkelerinin aksine Orta Doğu ülkelerinde obezite prevalansı neredeyse gelişmiş ülkelerdeki kadar yüksektir. Gelecekte Orta Doğu'daki yüksek görülme oranı nedeniyle obezitenin, HSK'nın önemli nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir (81).

Sahra-altı Afrika, Çin ve Tayvan başta olmak üzere Doğu Asya ülkelerinde aflatoksin maruziyeti HSK için önemli bir risk faktörüdür (23,24). Aflatoksin sıcak, nemli koşullarda saklandığında mısır ve fıstık gibi gıdaların üzerinde kolayca yetişen *Aspergillus* türleri tarafından üretilen bir mikotoksindir. Düşük gelirli ülkelerin çeşitli bölgelerinde kronik bir şekilde aflatoksin maruziyeti söz konusudur (82).

NAYKH obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi diğer risk faktörleri ile sinerji içinde olup HSK için risk faktörlerinden biri haline gelmektedir. Hastalığın patogenezinin anlaşılamaması nedeniyle NAYKH önlenmesi zor bir problem olarak kalmıştır. Obezite, insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom gibi NAYKH risk faktörlerinin önlenmesi NAYKH insidansını azaltmaktadır (83). Bu nedenle, kilo kaybı ve düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri HSK risk faktörlerini direkt olarak azaltmaya yönelik önlemlerdir. Çeşitli çalışmalarda insülin duyarlılığını arttıran ilaçların diyabette kullanımının HSK riskini azalttığı gösterilmiştir (84).

2.1.4. Hepatosellüler karsinoma için risk faktörleri

2.1.4.1. Hepatit B virüs enfeksiyonu

HBV hepadnovirüs ailesinin bir üyesi olup küçük bir DNA virüsüdür (85,86). HSK gelişimindeki temel biyolojik ajanlardan biridir (87). HBV akut veya kronik enfeksiyona yol açabilmektedir. Kontamine kan transfüzyonu, cinsel temas gibi yollarla bulaşmaktadır. Erişkinlerde akut enfeksiyon genellikle kendiliğinden düzelmektedir, ancak yenidoğan ve küçük çocuklarda enfeksiyon genellikle kronikleşmektedir (88). Kronik HBV enfeksiyonu siroz, HSK ve karaciğer yetmezliğine yol açabilmektedir (89). Eski çalışmalarda enfekte olmayanlarla karşılaştırıldığında HBV enfeksiyonun HSK riskini 200 kat arttırdığı öne sürülmekteydi. Yeni kohort ve vaka kontrol çalışmalarında bu riskin 10 ile 100 kat arasında olduğu tahmin edilmektedir (90). Afrika ve Doğu Asya'da, HSK olgularının yaklaşık üçte ikisi HBV ile ilişkilendirilirken Batı ülkelerinde HSK olgularının sadece beşte biri HBV ile ilişkilidir. Bu farklılık bulaşma yolları ve daha önemlisi Batı ülkelerinde uygulanan ulusal aşı programlarıyla kısmen açıklanmaktadır.

Serum HBV DNA düzeyi; HBeAg pozitifliği, siroz varlığı ve ALT düzeyinden bağımsız bir şekilde HSK'nın güçlü bir belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (91). Aile öyküsü (92), ilerlemiş karaciğer hastalığı (93), ileri yaş ve erkek cinsiyet (91) diğer risk faktörleridir. HCV enfeksiyonuna bağlı gelişen HSK sıklıkla fibrozis veya siroz ile ilişkiliyken HBV hastalarında minimal karaciğer hastalığı ile birlikte HSK gelişebilmektedir (94). HBV enfeksiyonu inflamasyon, fibrozis ve sirozla sonuçlanan karaciğer hasarıyla sonuçlanmaktadır (95). Spesifik viral mutasyonlar, artmış HSK riski ile ilişkili olup HSK gelişimi üzerinde doğrudan viral etki göstermektedir (96,97). Ailesel HSK vakalarının HBV'nin perinatal geçişiyle

ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada 1992-1997 yılları arasında HBV ile ilişkili HSK hastalarının yakınları USG ve AFP düzeylerine bakılarak taranmış ve iki kuşaktan akraba olan toplam 13676 kişi izlendiğinde, bu kişilerde normal popülasyona göre daha yüksek HSK oranları bulunmuştur. Kadın hastaların çocuklarında HSK'dan ölüm oranları, erkek hastaların çocuklarından daha yüksek bulunmuştur (98). Perinatal bulaş ve maternal viral yükün HBV karsinogenezisinde önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır. İtalya'da yapılan bir çalışmada 30 yıl önce HBsAg taramasına başlandıktan sonra kan bağışı reddedilen 296 hasta izlenmiş ve 157 HBsAg negatif donör, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HBV taşıyıcıları ve kontrol grubu arasında ölüm nedeni olarak HSK açısından fark bulunmamıştır (99). Kronik HBV enfeksiyonunun virolojik yönleri HSK riskini belirlemede çok önemlidir. Viral replikasyon (HBeAg antijen pozitifliği) varlığının HSK riskini 62 kat arttırdığı gösterilmiştir (100). ABD'de yapılan başka bir çalışmada erkek cinsiyet, ileri yaş ve kafkas ırkından olmamak bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu çalışmada viral hepatitler, çevresel faktörler (alkol ve tütün), demografik özellikler (ileri yaş), diyabet ve ailesel risk faktörlerinin etkileşim içinde HSK riskini arttırdığı gösterilmiştir (101). Vaka kontrol çalışmaları HBV taşıyıcılarında HSK gelişme riskinin normal popülasyonla karşılaştırıldığında 5-15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. HBV ile ilişkili HSK vakalarının % 70-90 arasında büyük çoğunluğu sirozlu hastalarda gelişmektedir. HBV ile ilişkili HSK vakaları daha çok endemik bölgelerde görülmektedir. Bu bölgelerde enfeksiyon genellikle anneden bebeğe bulaşır ve % 90 oranında kronikleşir. HSK insidansının düşük olduğu yerlerde HBV genellikle erişkin yaşlarda cinsel yolla veya parenteral yolla bulaşır, akut enfeksiyon % 90 oranında kendiliğinden düzelir. Asya'da kronik HBV taşıyıcılarında yıllık HSK görülme oranı % 0-0.4 arasında değişmektedir. Bu rakam Alaska yerlilerinde daha düşük olup (% 0.26) kafkas HBV taşıyıcılarında en düşüktür (102). HSK riski HBeAg antijen varlığı ve yüksek HBV DNA seviyelerinin olduğu yüksek HBV replikasyon düzeyi olan hastalarda artar (103).

Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda HBV'nin c genotipinin genotip b'ye göre HSK ile daha ilişkili olduğu bulunmuştur (103). HSK riski HBV ile bağışık kişilerde önemli ölçüde düşüktür. Okült HBV, anti-HBs ve/veya anti-HBc ile

ilişkilidir (104). Karaciğer dokusunda okült HBV prevalansı İtalya'da % 11, Hong Kong'da % 9 olarak bulunmuştur. HCV'ye bağlı HSK gelişen vakaların bir kısmında neoplastik karaciğer dokusunda kanıtlanabilir düzeyde HBV DNA ve ilişkili proteinler tespit edilmiştir. Bazı vakalarda akut enfeksiyon iyileştikten 10 yıl sonra hafif derecede hepatit ve fibrozise rastlanmıştır (105). Bazı çalışmalar okült HBV'nin kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerde HSK gelişimine katkısı olabileceğini öne sürerken diğerlerinde böyle bir ilişki bulunamamıştır (106).

Beasley tarafından yapılan çalışmada HSK görülme sıklığı taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında immün kişilerde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (106). Hepatit B aşısı yaygın HBV enfeksiyonunu önlemek için en etkili yol olarak kabul edilmektedir. Tayvanlı çocuklarda yapılan aşılama programı sonuçları HSK'nın etkili aşılama yoluyla önlenabilir olduğunun ilk kanıtlarını sunmuştur. Aşılama programı başladıktan 10 yıl sonra Tayvan'da 6-14 yaşındaki popülasyon arasında HSK görülme sıklığı önemli ölçüde düşmüştür (107). Ulusal HBV aşılama programları HBV prevelansında aynı zamanda HSK insidansında dramatik düşüş sağlamaktadır (5).

Asya ülkelerinde daha önce HBV'nin en sık bulaş yolu anneden bebeğe vertikal geçişken (102) son yıllarda Asya'da meydana gelen yeni tanı HCV ve HBV vakalarının büyük kısmı enjeksiyon yoluyla madde kullanımı sonucu gelişmiştir. Uyuşturucu kullanıcıları arasında enjeksiyon sırasında iğne ve şırınga paylaşımı bulaşma riskini arttırmaktadır. Genel olarak enjeksiyonla uyuşturucu kullananların % 70-80'inde (yaklaşık 10 milyon insan) HCV bulunurken, % 5-10'unda HBV enfeksiyonu bulunmaktadır. Bu toplumsal sorunu kontrol etmek siroz ve HSK'nın önlenmesi için önemlidir (108,109). Doğu Asya, Çin ve Afrika gibi yüksek yaygınlık bölgelerinde nüfusun yaklaşık % 8'inde anneden bebeğe vertikal geçiş veya çocuktan çocuğa horizontal geçiş sonucu HBV taşıyıcılığı mevcuttur. Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya gibi düşük HBV prevalansı olan bölgelerde HBV, daha çok erişkin yaşamda cinsel yolla veya paranteral yolla bulaşmaktadır. HBV'nin endemik olduğu bölgelerde enfeksiyona maruz kalınan sürenin uzun olması bu bölgelerdeki yüksek orandaki HBV ile ilişkili HSK gelişimini açıklamaktadır. HBV ve HCV ile ilişkili HSK olgularının çoğu siroz zemininde meydana gelmektedir (87). Asemptomatik taşıyıcılar, inaktif taşıyıcılar ve siroz gelişmemiş kronik HBV

hastaları için HSK gelişme riski % 1'in altında iken siroz gelişen hastalarda bu risk % 2.2-4.3 olarak bulunmuştur (110). Asya ülkeleri gibi HBV'nin endemik olduğu bölgelerde sirozu olan bireylerde HSK gelişme riski, siroz olmayan kronik hepatit hastalarından 3 kat, inaktif taşıyıcılardan 16 kat daha fazladır. Düşük endemik bölgelerde bu risk sırasıyla 16 ve 17 kat daha fazladır (111). Bu nedenle HBV ile enfekte hastalar arasında sirozu olanlar HSK gelişimi için en yüksek risk altında olan gruptur. Erkek cinsiyet, ileri yaş, siroz, alkol, sigara, HCV ko-enfeksiyonu, yüksek HBV DNA seviyeleri HSK gelişme riskini arttırmaktadır. Bu faktörlerin çoğu geri dönüşümsüzdür. HSK gelişimini önlemede en iyi strateji alkol, sigara gibi değiştirilebilir faktörlerin ortadan kaldırılması ve viral replikasyonu önleyici ilaçların kullanılmasıdır (110). Tayvan'da 1991-92 yılları arasında çalışmaya dahil edilen 3653 HBsAg pozitif hastalar, ortalama 11.4 yıl izlenmiş ve toplam 164 hastada HSK gelişmiştir, HSK insidansı HBV DNA düzeyi ile doz yanıt ilişkisi içinde artmıştır. Çalışmanın başında HBV DNA seviyeleri <300 bin IU/mL iken 108/100000 olan insidans, 1 milyon IU/mL HBV DNA düzeyleri için 1152/100000 olmuştur. İzlem boyunca en yüksek HSK riski persistan serum HBV DNA yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Kronik HBV enfeksiyonu olan Alaska yerlileri ile yapılan 12 yıllık bir izlem çalışmasında hastaların % 72.5'inde ilk 10 yıl HBeAg olumlu bir şekilde temizlenmiştir. HSK yüksek oranda, başlangıçtaki serokonversiyondan sonra, yeniden HBeAg pozitifleşmesi gelişen taşıyıcılarda görülmüştür. Antiviral terapi ile viral yükün temizlenmesi, HBV replikasyonun durdurulması ve bunlarla ilişkili nekroinflamasyonun azalmasıyla HSK insidansı azalmaktadır (112). 7 çalışmanın derlendiği bir meta analizde HSK insidansları karşılaştırılmış, 853 interferon tedavisi alan ve 652 tedavi almayan HBV ile ilişkili kompanse siroz hastası karşılaştırıldığında tedavi alanlarda HSK riskinde % 6.4'lük bir azalma olmuştur (113). 67 interferon tedavisi alan ve 34 tedavi almayan HBeAg pozitif erkek 1-12 yıl süreyle takip edilmiş, tedavi edilen hastalardan 1, tedavi edilmeyen hastalardan 4 kişide HSK gelişmiştir. Yapılan randomize çalışmada 651 (% 98'i asyalı, % 85'i erkek) HBeAg pozitif ve/veya HBV DNA saptanan, lamuvidin alan grup ve plasebo grupları oluşturulmuş, hastalar ortalama 32 ay takip edildiğinde, lamuvidin kullanan grupta HSK insidansı % 3.9, plasebo grubunda % 7.4 olarak tespit edilmiştir (114).

HBV'nin doğrudan ve dolaylı yollarla HSK'ya neden olduğu düşünülmektedir. İlk olarak, HBV enfeksiyonu hepatosit hasarı ve kronik nekroinflamasyona neden olur, sonraki aşama hepatosit proliferasyonu ile beraber fibrozis ve sirozdur (115). HSK, HBsAg taşıyıcılarının küçük bir kısmında gerçekleşmektedir. Hepatokarsinojenik süreç HBV ve hepatositler arasındaki etkileşimi içerdiğinden her ikisinin tek tek genomları ve sinerjik etkileşimi, sonuçtaki patojenik duruma katkı sağlar (116). HBV ile enfekte transjenik farelerde direkt mutajenik bir ajanın olmaması durumunda karaciğer hücre rejenerasyonunun hepatosit nekrozuna ikincil olduğu, HBV yüzey proteinlerinin (preS1/S2/S) immün yanıttan bağımsız olarak hepatosit üzerinde toksik etkisinin geliştiği ve sürekli hücre proliferasyonu, displazi ve sonuçta da 18 aylık bir dönemde HSK'nın geliştiği gösterilmiştir (117). HBV pozitif tümörlerde üç önemli gende sık entegrasyon bölgeleri bulunmuştur. Telomeraz revers transkriptaz (TERT), MLL4 ve CCNE1, HBV entegre tümörlerin % 40'ında bulunmaktadır. Bu entegrasyona promotor, egzonik veya intronik bölgelerde entegrasyon olmasına bakılmaksızın benzer genlerin artan ekspresyonu eşlik etmektedir. Bir diğer önemli bulgu, kopya sayısı varyasyonlarının (CNVs) muhtemelen HBV entegrasyonlarındaki instabilitenin yansıması olarak HBV kesme bölgelerinde anlamlı derecede yüksek olmasıdır. Komşu dokulara kıyasla kanserli dokularda muhtemelen entegrasyon sonrası klonal genişlemenin sonucu olarak farklı entegrasyon bölgeleri bulunmaktadır (118). HBV'nin entegrasyonu konak hücrenin gen ekspresyonunu direkt veya indirekt olarak modifiye edebilmektedir. Entegrasyon kromozomal instabilite, inkomplet viral proteinlerin sentezi, HBx proteininin sentezinin artması, hücresel gen ve protoonkogenlerde değişiklikler ve insersiyonal mutasyonlar (Cis-aktivasyonu) ile sonuçlanabilmektedir. Kromozomal instabilite, kromozom 4q, 16q, 11p ve 17p'de belirlenebilmektedir (119). Çalışmalar TERT gen lokusunun HSK ile ilişkili HBV entegrasyonu için ortak bir "sıcak nokta" olduğunu düşündürmektedir. HBV entegrasyonunun HBV ile ilişkili HSK gelişiminde erken bir olay olduğu göz önüne alındığında, TERT lokus entegrasyonu ve bu gende meydana gelen overekspresyon, belki de transformasyona uğramış hücrelere klonal bir avantaj sağlayıp tümör gelişiminin yolunu açmaktadır (120,121). Ayrıca, transjenik farelerde viral proteinleri eksprese eden hepatositlere karşı immün yanıt, hücre rejenerasyonunu

tetikleyerek HSK riskini arttırabilmektedir. Karaciğer hücre proliferasyonunun tetiklenmesinin yanı sıra viral proteinlerin hepatosit içinde birikmesi, özellikle HBsAg'nin birikip buzlu cam hepatositlere neden olması, sitokrom p450 gibi detoksifikasyon yolağını değiştirerek kimyasal karsinogenlerin metabolizmasını arttırabilmektedir.

HBV'nin HSK gelişiminde direkt etkileri de olabilmektedir. HBV genomik organizasyonu bakımından oldukça kompakt bir virüstür. Replikasyonunda ters transkripsiyon mekanizmasını kullanmaktadır. Viral DNA insersiyonu hepatosit proliferasyonu sırasında olmaktadır. HSK'da % 90 oranında viral DNA sekanslarının hücre genomuna entegre olduğu bulunmuştur (122).

Nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte karaciğerin malign dönüşümünden HBx sorumlu tutulmaktadır (123). HBx gen transkripsiyonu, oksidatif stres, protein parçalanması, apoptoza bağlı hücre yanıtları ve çeşitli sinyal yolunu modüle eden çok fonksiyonlu bir düzenleyici olarak çalışır (124). HBx'in potansiyel onkolojik etkilerini dört yolla gösterdiği düşünülmektedir. Bunlar arasında hücrenin hayatta kalması ve proliferasyonunda rol oynayan genlerin aktivasyon/baskılanması, onkojenik strese karşı hücrel yanıtta rol oynayan proteinler ile etkileşim içinde, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikro RNA ekspresyonu gibi hücrenin hayatta kalmasıyla ilgili sinyal yollarının ve epigenetik değişikliklerinin aktivasyonu bulunmaktadır (125). HBx, bazal kopyalama mekanizmasının aktivitesini arttırarak, stabilize edici ve çeşitli transkripsiyon faktörlerinin etkinliğini arttırarak karaciğer hücrelerinde aynı zamanda viral genlerde transaktivasyona neden olabilmektedir (124). HBx transjenik farelerde c-myc'le uyarılmış HSK gelişmesini hızlandırmaktadır. Bu veriler HBx proteininin hepatik karsinogeneziste bir tümör promotörü gibi davrandığını göstermektedir (126). HBx ekspresyonu hücre proliferasyonunu ve yaşayabilirliğini düzenlemektedir. HBx proteini apoptozisi inhibe veya provoke edebilir. Bazı çalışmalarda hücre döngüsünün durmasında, transformasyonda inhibisyon ve apoptozisin indüklenmesi bildirilirken, diğer çalışmalarda p53 bağımlı apoptozisi inhibe ettiği bildirilmektedir (127). P53'ün HBV transkripsiyonunu bastırdığı ve HBx'in p53 promotörü için bir ko-reseptör olarak görev yaptığı gösterilmiştir (128). HBx proteini hücre büyümesinde ve apoptoziste rol oynamaktadır. HBV enhancerlarını, HIV

longterminal tekrarlarını, class II ve class III promoterları, c-jun, c-fos ve c-myc onkogenleri aktive etmektedir. HBx direkt DNA'ya bağlanmadan transaktivatör etkisini sitoplazmada mitojenik sinyal yolağını veya nükleusta pXbZip sınıfı transkripsiyon faktörleri ile direkt olarak etkilemektedir. Ayrıca sitokin kodlayan genleri (TNF-alfa ve TGF-B) aktive etmektedir. HBx proteini ayrıca, DNA onarım faktörlerini de etkilemektedir. Bazı proteazlar HBx proteininin potansiyel hedefleridir. HBx proteininin hücre döngüsü ve yaşayabilirliği üzerindeki etkisi tartışmalıdır (127). Buna ek olarak, HBx'in tümör ilişkili genlerin histon asetilasyonunu ve de-asetilasyonunu uyardığı, HSK'da rol oynayan bazı mikroRNA'ların ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Örneğin; HBx, tümör oluşumu ve metastazda rol oynayan genleri düzenleyen miR-602, miR-143, miR-29a ve miR-148A ekspresyonunu artırır (129,130).

Viral onkogenik proteinlere ek olarak, BCP mutasyonu ve viral yük dahil olmak üzere birçok viral faktörün HSK gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Asya'da genotip c'nin genotip b ile karşılaştırıldığında HSK ile ilişkisinin daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (52,131). HBV ve HCV ile ilişkili HSK hastalarıyla yapılan bir analizde sıklıkla ARID1A, ARID1B, JARID2, MLL ve MLL3 gibi kromatin regüle eden genlerde mutasyona rastlanmıştır (132).

2.1.4.2. Hepatit C virüs enfeksiyonu

HCV küçük, zarflı, tek sarmallı ve ağırlıklı olarak sitoplazmik yaşam döngüsü olan bir virüstür (133). Dünya çapında 170-200 milyon insan HCV ile enfekte olup, virüs özellikle cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygın olduğu bölgelerde HSK'nin önemli bir nedenidir (64,65). HCV'nin en yaygın olduğu bölgeler Afrika ve Asya ülkeleridir (Afrika % 5.3 ve Asya % 2.15-3.9) (68,69). Asya ülkelerindeki HCV prevalansı coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermektedir, Suudi Arabistan, Mısır ve Pakistan'da HCV, HSK etyolojisinde önemli bir rol almaktadır. Japonya'daki HSK vakalarında % 80-90, Mısır'da % 70, Pakistan'da % 40-50, Suudi Arabistan'da % 35-45 oranında Anti HCV pozitifliği tespit edilmiştir (22,70,711). İran'da % 8.5 insidansla HBV'den sonra HSK'nın ana risk faktörü HCV enfeksiyonudur (59). Kronik HCV enfeksiyonu Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa gibi bölgelerde HSK'nın en sık nedenidir. Bu bölgelerde HSK insidansı HCV'nin indüklediği siroz oranlarıyla paralellik göstermektedir (51).

Avrupa'da HSK'dan ölüm oranları genel popülasyondaki HCV seroprevelansı ile korelasyon göstermektedir (134). Amerika'da HSK ile HCV ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 1.429 HSK hastası taranmış 384 kişi (% 27) HCV pozitif bulunmuştur (135,136).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde bağışlanan kanların % 43'nün HCV dahil bu yolla geçebilecek enfeksiyonları önleyecek şekilde filtrelendiği tespit edilmiştir (137). Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde kan transfüzyonu HCV için önemli bir risk faktörüdür, virüs cinsel yolla veya vertikal yolla da bulaşabilmektedir. Genellikle HCV için risk altında olan grup kan transfüzyonu yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, dövme yaptıranlar, mahkumlar, girişimsel tıbbi işlem yaptıranlar ve diş tedavisi yaptıranlardır (138). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde anti-HCV tarama testlerinin kullanımı öncesinde, kan transfüzyonu ve enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı HCV'nin önde gelen nedenleri olarak kabul edilmekteydi, ancak rutin kan donör taraması uygulamasından sonra gelişmiş ülkelerde enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı HCV bulaşında ana risk faktörü olmuştur (22,75).

HCV'nin karaciğer kanserine neden olmasına dair mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Entegre olmayan diğer virüsler gibi HCV'nin de HSK'nın oluşumunda direkt rol alması olası değildir (139). HCV'nin hücrel immün sistem tepkilerini artırma gibi sinyalizasyon ve metabolizma uyarılarını değiştirerek kansere yatkınlık oluşturmaya muhtemeldir (140). HCV fibrozisi indükleyerek HSK riskini artırır ve sonuç olarak, hemen hemen tüm HCV ile ilişkili HSK vakaları sirozlu hastalarda görülür. HCV hastalarında HSK riski büyük ölçüde fibrozis derecesine bağlıdır. Japonya'da 2890 HCV hastasıyla yapılan büyük bir retrospektif çalışmada, şiddetli karaciğer fibrozisli (F4) hastalarda yıllık HSK insidansı % 7.9 iken düşük dereceli hepatik fibrozisli (F1) hastalarda yıllık HSK insidansı % 0.5 olarak bulunmuştur (241). Siroz gelişmeksizin HCV enfeksiyonuna bağlı HSK riski yılda yaklaşık % 0.4 iken siroz geliştikten sonra yıllık HSK insidansı % 2.5 olarak hesaplanmıştır (142,143). HSK riski siroz süresi uzadıkça artmaktadır. Japonya'da HCV hastalarıyla yapılan bir çalışmada 5, 10 ve 15 yıllık HSK insidanslarına bakılmış sırasıyla % 9, % 23, % 42 olarak tespit edilmiştir (144). HCV enfeksiyonundan 25 yıl sonra siroz gelişme sıklığı % 3-35, 30 yıl sonra HSK gelişme

sıklığı % 0-3 arasında değişmektedir (145). En yüksek siroz ve HSK insidans hızları kan ve kan ürünleriyle enfekte olmuş HCV pozitif hastalar ve hemofili hastalarında tespit edilmiştir. En düşük insidans hızları bir kereliğine kontamine anti-D immünglobulin transfüzyonu yapılan kadınlarda bildirilmiştir (146).

HCV ile enfekte hastalarda konak özellikleri ve çevresel faktörlerin etkisi HCV'nin siroz ve HSK'ya ilerlemesinde viral faktörlerden daha etkilidir. Bu faktörler ileri yaş (146), erkek cinsiyet, yüksek miktarda alkol alımı (147), HBV (148, 149), HIV koenfeksiyonu (150) ve kan transfüzyonu ile ilişkili HCV bulaşdır (145,146). Ayrıca histolojik hasarın derecesi, viral yük, transaminaz yüksekliğinin şiddeti ve interferon tedavisine direnç HSK için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Eşlik eden günde 60 gramdan fazla alkol kullanımı ve HBV varlığı HSK riskini kabaca 2 kat arttırmaktadır (66,151).

HCV ile ilişkili HSK vakalarında serum, karaciğer ve tümör dokusunda HCV RNA'ya rastlanabilmektedir ancak HBV'de olduğu gibi genoma entegre olmamaktadır (152). HSK hastalarında serum ve/veya karaciğer dokusunda polimeraz zincir reaksiyonu testi ile HCV'ye rastlanabilmektedir (153). Kesitsel çalışmalarda HCV genotip 1'in (özellikle 1b) dünya çapında en yaygın görülen genotip olduğu aynı zamanda HSK hastalarında en sık bu genotipin görüldüğü tespit edilmiştir. Bununla birlikte, tüm HCV genotipleri HSK ile ilişkili bulunmuştur. Genotip 1'in ileri yaştan bağımsız bir şekilde siroz ve HSK için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır (151,154).

Antiviral tedavi, HCV ve buna bağlı HSK oluşumunu önlemede başarılı bulunmuştur. Kombinasyon tedavisi antiviral yük ve biyokimyasal parametrelerden bağımsız olarak HSK riskini azaltmaktadır (155). HSK üzerindeki HCV tedavisi etkilerinin incelendiği Japonya'da yapılmış prospektif randomize kontrollü bir çalışmada 100 hastaya haftada üç defa 3-6 ay boyunca 6 MU interferon tedavisi uygulanmış, sonrasında bu hastalar takip edildiğinde, 2-7 yıllık bir izlem süresinden sonra tedavi almayan kontrollerle karşılaştırıldığında tedavi alan hastalarda risk oranında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (156). Başka bir prospektif ama non-randomize çalışmada tedavi, HSK riskinde anlamlı azalma ile ilişkili bulunmamıştır (157). HCV cor proteininin mitokondriyal lokalizasyonu nedeniyle, elektron taşıma inhibisyonu yaparak hem in vitro hem de in vivo olarak hücre içi reaktif oksijen

radikallerinin oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (158,159). Proto-onkogenler gibi çok sayıda merkezi tümör baskılayıcı genin HCV proteinleri tarafından doğrudan hedef olarak gösterildiği öne sürülmektedir. HCV'nin retinoblastom tümör baskılayıcı proteini (Rb) ve NS5B proteini ile etkileşimi gösterilmiştir, bu etkileşim proteinin S fazına girişini hızlandıran poli-ubikitinasyonunda bozulma ile sonuçlanmıştır (160). P53 de HCV için bir hedeftir ve bu anahtar tümör baskılayıcı genin en az üç viral proteinle etkileşiminin olduğu gösterilmiştir (161).

Kronik HCV enfeksiyonunda olduğu gibi hepatosit hasarlanması reaktif oksijen radikalleri gibi inflamatuvar ve fibrotik araçların salınmasına yol açar (162). Hücre içi inflamasyon aktivasyonuna aracılık eden nükleer reseptör ailesi (farnesoid-X Reseptörü, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörler ve diğerleri) ve diğer transkripsiyon mekanizmaları hepatik stellat hücre aktivasyonuna katkıda bulunur. Aktive hepatik stellat hücreleri proliferasyon, kontraktilite, fibrozis, matrix bozulması ve inflamatuvar sinyalizasyon yoluyla karaciğer hasarına neden olur. HCV genel olarak hepatositler, monositler, lenfositler ve diğer salgı hücrelerini enfekte eder ve stellat hücre aktivasyonuna katkıda bulunur. HCV cor proteini ve yapısal olmayan proteinler TGF-beta gibi profibrojenik mediatörlerin salgılanmasını tetikler (163). Viral cor proteini tümör baskılayıcı genler TP53, TP73 ve RB1 ve ayrıca CDKN1A gibi negatif hücre döngü düzenleyicilerini inhibe etmektedir (161,164). HCV cor proteini mikrozomal trigliserid transfer protein aktivitesini baskılayarak, hepatik düzeneğe karışır ve trigliseritten zengin çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin salgılanmasını arttırarak steatoza katkıda bulunmaktadır (165). Telomeraz revers transkriptazın promoter somatik mutasyonlarını etkinleştirmesi HCV'nin dahil olduğu karışık etyolojik faktörlere bağlı HSK'da sık görülen erken neoplastik bir olaydır (166).

2.1.4.3. Hepatit D virüs enfeksiyonu

HDV, HBV'nin integrasyon ve transmisyonuna yardımcı olan defektif bir RNA virüsüdür. Dünya çapında yaygınlık oranları farklıdır. Anti-HDV prevelansı HBsAg pozitif hastaların yoğun olduğu Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Orta Afrika, Güney Amerika, Rusya ve Doğu Avrupa'nın kuzey kısmında yüksektir (167,168). HDV enfeksiyonu prevelansı 1980-1990'lar boyunca İtalya (169,170), İspanya (171) ve Türkiye (172) gibi dünyanın bazı bölgelerinde, özellikle HBV aşılması, kan ve

kan ürünlerinin sistematik olarak taranması, kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlara karşı güvenlik protokollerinin uygulanması, tek kullanımlık şırıngalara geçiş, gelişmiş sosyo-ekonomik koşullar, artan farkındalık ve cinsel yolla bulaşan ajanların kontrolü sonucu önemli ölçüde azalmıştır. Ancak, Orta ve Batı Avrupa'da 1990'lı yılların sonuna doğru HDV prevelansındaki azalma durdu. İtalya (173), Büyük Britanya (174), Almanya (175,176), Fransa (177) gibi gelişmiş Avrupa ülkelerinde HDV enfeksiyonunun artması Doğu Avrupa, eski Sovyetler Birliği ülkeleri, Afrika, Türkiye ve Orta Doğu gibi yüksek endemik bölgelerden artan göç nedeniyle olmaktadır. Diğer nedenler cinsel yolla bulaş, damar içi uyuşturucu kullanımı, dövme gibi işlemler sırasında bulaştır. Avrupa'da üçüncü basamak merkezlerde, HBsAg pozitif hastaların % 10-16'sında anti-HDV antikorları pozitifdir. Böylece, kronik HDV enfeksiyonu Avrupa'da hala önemli bir sağlık sorunudur (176,178).

2.1.4.4. Alkol

Uzun süreli 50-70 g/gün'den daha fazla alkol alımı şeklinde tanımlanan ağır alkol kullanımı HSK için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Düşük veya orta derecede alkol alımı olanlarda HSK riskinin önemli ölçüde değişmiş olup olmadığı net değildir. Ağır alkol alımının siroz gelişimi ile kuvvetli ilişkisi olmasına rağmen, alkolün doğrudan kanserojen etkisinin olduğuna dair çok az kanıt vardır. Donato ve ark. tarafından alkol alanlar arasında yapılan çalışmada HSK riskinin günde 60 gram ve daha fazla miktarda alkol alımı ile lineer bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, eşlik eden HCV enfeksiyonunun varlığı pozitif bir sinerjistik etki ile HSK riskini tek başına alkol kullanımında gözlenenden 2 kat daha fazla arttırmaktadır (66).

Alkol siroza yol açan en önemli faktörlerden biri olarak gelişmiş ülkelerde HSK vakalarının % 15-45'inden sorumludur (46,76). Alkolik sirozun yıllık insidansı % 1-4'tür. Asya ülkelerinde Avrupa ve Amerika'ya göre alkol tüketiminin HSK gelişimde rolü düşüktür. Özellikle Orta Doğu ülkeleri ve Güneydoğu Asya ülkelerinde alkol tüketim oranı çok düşüktür (16,22,59). HSK insidansının daha önceki ve şimdiki alkol tüketimine bağlanabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (179). Yapılan çalışmalarda alkol tüketimi ve HSK riski arasında doza bağımlı bir ilişki olduğu doğrulanmış ve yılda 1500 gramın üzerinde alkole maruz kalma sonrası HSK riskinin arttığı gösterilmiştir (180). Yıllık 1500 gramın altında alkol tüketiminin

ise HSK riski açısından güvenli olduğu tespit edilmiştir. Nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak muhtemelen siroza neden olan alkol miktarında bir eşik bulunmaktadır, son zamanlarda bu eşiğin günde 50 gramın üzerinde alkol alımı veya 80 gramın üzerinde etanol olduğu öne sürülmüştür (66,181). Bu nedenle eşik miktar aşılmadığı sürece alkolün HSK için risk oluşturmadığı veya koroner arter hastalığında olduğu gibi koruyucu etkisinin olabileceği tahmin edilmektedir (182).

Artmış HSK riski ile ağır alkol tüketimini ilişkilendiren kanıtların çoğu vaka-kontrol çalışmalarından gelmektedir (139). HSK'dan ölen 1115 erkeğin verileriyle yapılan geriye dönük bir çalışmada alkol tüketmeyenlerle karşılaştırıldığında haftada 70 gram alkol alanlarda HSK riski önemli oranda artmıştır (183). İngiltere'de Milyon Kadın Araştırma'sı haftada iki bardak içki veya daha az içenlerle kıyaslandığında alkol almayan kadınlarda risk oranını 1.41, haftada on beş bardak içkiden fazla alkol tüketen kadınlarda risk oranını 1.70 olarak tahmin etmiştir (184). HSK ve alkol tüketim arasındaki ilişkiyle ilgili bilgileri sağlayan en büyük kohort çalışmaları Asya'da yapılmıştır. Kore Kanseri Önleme Araştırma merkezinin yaptığı çalışmada alkol kullanmayanlarla karşılaştırıldığında günde 100 gram ve üzeri alkol alımının HSK için risk oluşturduğu tespit edilmiştir (185). Kore Ulusal Sağlık Güvenliği kurumunun 2000 yılındaki tarama verileriyle yaptığı kohort çalışmasında günde 90 gram ve üzeri alkol kullananlarda karaciğer kanserinden ölüm riskinin önemli derecede arttığı belirtilmiştir (186). Japonya'da zaman zaman (sosyal içici) alkol içenlerle karşılaştırılarak yapılan bir kohort çalışmasında erkeklerde günde 92 gram alkol alımı için risk oranı 1.66, kadınlarda günde 23 gram alkol tüketimi için risk oranı 3.6 olarak bulunmuştur (187).

2.1.4.5. Aflatoksin

Aflatoksin sıcak, nemli koşullarda depolanan mısır ve fıstık gibi gıdaların üzerinde kolayca yetişen *Aspergillus* türü mantar tarafından üretilen bir mikotoksindir. Aflatoksin ile gıda maddelerinin kirlenmesi özellikle Sahra-altı Afrika ve Doğu Asya'da HSK gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Düşük gelirli ülkelerin çeşitli bölgelerinde kronik bir şekilde aflatoksin maruziyeti söz konusudur (82). Tayvan'da yapılan bir çalışmada aflatoksin maruziyeti ile HSK ve ileri karaciğer hastalığı arasında ilişki bulunmuştur (188). Çin ve Tayvan başta olmak üzere aflatoksin maruziyeti Asya ülkelerinde HSK için önemli bir risk faktörüdür

(23,24). Dört temel aflatoksin (B1, B2, G1 ve G2) bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında Aflatoksin B1 (AFB1), en güçlü hepatokarsinojen olarak tespit edilmiştir. Alımından sonra, AFB1-ekso-8,9-epoksit adı verilen p53 tümör baskılayıcı gende mutasyona neden olacak şekilde DNA'ya bağlanıp hasar oluşturabilen aktif ara maddeye metabolize olur. Bu mutasyon aflatoksinin endemik olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde primer karaciğer tümörlerin % 30-60'ında görülmektedir, aflatoksin maruziyetinin düşük olduğu ABD veya Avrupa ülkelerindeki HSK olgularında ise nadiren görülür (189). AFB1 p53 geninin 249. kodonunun 3. tabanında G:C-T:A transversiyonunu uyarmaktadır (190). AFB1 ile HSK arasındaki güçlü kanıtlar serum ve idrarda AFB1 markerlarının tespitine yönelik yapılan çalışmalardan sonra elde edilmiştir. Biyomarkerların kullanıldığı çalışmalardan derlenen bir meta analizde aflatoksin, endemik bölgelerde HBsAg için düzeltme yapıldıktan sonra HSK hastalarında aflatoksin maruziyeti ile ilgili tahmini toplanmış risk oranı değeri 4.75 olarak bulunmuştur (191).

15 yıldır yapılan kişiye özgü epidemiyolojik çalışmalar AFB1'in HSK için risk faktörü olduğunu gösteren güçlü kanıtlar sunmuştur. AFB1'e maruz kalma ile kronik HBV enfeksiyonu arasındaki etkileşim Shanghai ve Çin'deki kısa süreli prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. İdrarda aflatoksin metabolitlerinin varlığı HSK riskinde 4 kat artış ile ilişkili bulunmuştur. Aflatoksin metabolitleri varlığıyla birlikte HBV taşıyıcılığı olan bireylerde HSK riski 60 kat artmıştır (192). 1970-80 yılları arasında AFB1 ile kontamine gıdalarla yapılan birçok ekolojik çalışma HSK üzerindeki karsinojenik rolünü desteklemiştir ve IARC, doğal olarak meydana gelen aflatoksini, grup 1 karsinojen olarak sınıflamıştır (193). Çinli erkeklerle yapılan bir çalışmada, tek başına aflatoksine maruz kalma HSK riskini 3 kat, yalnız HBV enfeksiyonu 7 kat ve kombine aflatoksin maruziyeti-HBV enfeksiyonu HSK riskini 59 kat arttırdığı gösterilmiştir (194). Bir meta analizde aflatoksin düzeylerini ölçülebilir düzeyin altına indirerek HSK insidansının genel popülasyonda % 14-19, HBsAg pozitif popülasyonda % 10-29 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir. Gıda politikası ve ekonomik kalkınma değişiklikleri ile Tayvan gibi bazı endemik bölgelerde aflatoksin maruziyet düzeylerinde dramatik bir düşüş sağlanmıştır (191,195).

1980'den beri yapılan kohort çalışmalarından toplanarak elde edilen serumlardan rastgele seçilerek yapılan ölçümlerden elde edilen veriler, saptanabilir aflatoksin-albumin adüktlerinin pozitif olduğu popülasyon oranının 1980 de % 100 iken, 2009'da % 23, 2012'de % 7'ye gerilediğini göstermiştir (191). Aflatoksinin sık görüldüğü bölgelerde kronik HBV enfeksiyonu da sık görülmektedir. Bu bölgelerde ana önleyici faktör olan HBV aşısına ek olarak AFB1 maruziyetini azaltmak HSK riskini azaltmakta da etkili olacaktır. Afrika (196) ve Çin'de (34) bu tarz girişimler başlatılmıştır.

2.1.4.6. Obezite

Epidemiyolojik veriler obezitenin diğer kanserlerde olduğu gibi HSK riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermektedir (77). Yapılan çeşitli çalışmalarda tanı sırasında obezite varlığının HSK için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (110).

Obezite ve tip 2 DM, NAYKH ile ilişkilidir. Olguların NAYKH'ın siroz ve HSK'ya ilerlediğini göstermektedir. Genel popülasyonla yapılan kohort çalışmalarına göre obez kişilerde HSK gelişme riski normal kilodaki kişilere göre 1.5-2 kat daha yüksek bulunmuştur (80). Obezitenin ayrıca HCV ile enfekte hastalarda hepatik steatoz ve fibrozis riskini arttırdığı bildirilmektedir (197,198). Danimarka'da yapılan bir çalışmada obezlerde HSK gelişme riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (78). Obez (BMI >30) hastalarda HSK riski, sirozlu hastalarda daha da artmaktadır (180). Asya'da yapılan birçok ulusal çalışmada aşırı kilo ve obezite insidansının arttığı gösterilmektedir (199). 11 kohort çalışmasının dahil edildiği bir meta-analizde normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında, karaciğer kanseri için risk değeri aşırı kilolu bireylerde 1.17, obez kişilerde 1.89 olarak bulunmuştur (200). ABD'de Avrupa ve Asya'ya göre obezite ve NASH ile ilgili siroz vakalarının oranları daha yüksektir (201). Birçok gelişmiş ülke, özellikle Amerika Birleşik Devletleri, gelişen obezite salgınının ortasında bulunmaktadır (46). Amerika Birleşik Devletleri'nde 900000'den fazla kişinin katıldığı büyük bir prospektif kohort çalışmasında katılımcılar 16 yıllık bir dönem boyunca takip edilmiş, HSK'dan ölüm oranlarının normal beden kitle indeksine kıyasla en büyük bazal vücut kitle indeksine (BMI >35-40) sahip erkeklerde 5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, karaciğer kanseri

riskinin kadınlarda artmadığı tespit edilmiştir (77). İsveç ve Danimarka’da yapılan iki çalışmada normal VKİ’ye sahip kişilerle kıyaslandığında obez kadın ve erkeklerde HSK riskinin arttığı tespit edilmiştir (78,79).

HSK riskinin artmasında ağır alkol tüketimi, tütün kullanımı ve obezitenin sinerjik bir etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir (180). Özellikle abdominal obezitenin hepatosteatoza önemli derecede katkıda bulunan insülin direnciyle güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır (202,203).

Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında Güneydoğu Asya ülkelerinde obezite prevalansı düşüktür, ancak Güneydoğu Asya ülkelerinin aksine Orta Doğu ülkelerinde obezite prevalansı neredeyse gelişmiş ülkelerdeki kadar yüksektir. Gelecekte Orta Doğu’daki yüksek görülme oranı nedeniyle obezite HSK’nın önemli nedenlerinden biri haline gelebilir (81,204).

2.1.4.7. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) batı ülkelerinde en sık görülen karaciğer hastalığı olup, etkilenen bireylerin oranı % 20 olarak tahmin edilmektedir (205). Çeşitli çalışmalarda yaştan bağımsız olarak NAYKH’nın HSK gelişiminde başlıca risk faktörü olduğu gösterilmiştir (206). NAYKH tek başına steatoz ve steatoz-inflamasyon arasında değişen bir spektrumu kapsar, sonunda steatoz ve balonlaşma dejenerasyonu ile NASH meydana gelir ve NAYKH’nın en ciddi formunu oluşturur (207,208). Steatoz düzeylerinde artış, daha ağır nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (197,209,210). NAYKH ile ilişkili hepatosellüler hasara ilerleyen patofizyolojik mekanizmalar anlaşılmamakla birlikte, NAYKH açıkça obezite ve tip 2 DM ile bağlantılıdır, bu yüzden HSK için olası bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (80).

İR (insülin rezistansı) obezite ile ilişkili olup büyük olasılıkla insülin salgılanmasını ve işlenmesini içeren karmaşık bir süreçtir (211). İR periferik lipoliz ve dolaşımdaki serbest yağ asit miktarında artışa sebep olmaktadır ve artan bu yağ asitleri karaciğer tarafından alınmaktadır. Aynı zamanda hepatositlerdeki lipogeneziste artış olmaktadır ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin hepatik sekresyonunda azalma olmaktadır, bu süreç trigliserid birikimi veya yağlı karaciğer ile sonuçlanmaktadır. Artan intrahepatik yağ asidi seviyelerinin oksidatif stres kaynağı olduğu düşünülmektedir. Bunun siroz gelişimiyle ilişkili steatohepatite

ilerleyen süreçte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (212). Minnesota'da 420 NAYKH teşhisi konmuş hastayla yapılan bir kohort çalışmasında, hastalar ortalama 7.6 yıl süreyle takip edilmiş, bu hastalarda HSK en sık 3. ölüm nedeni olarak tespit edilmiştir (genel Minnesota popülasyonunda HSK, en sık 13. Ölüm nedeni olmuştur). 21 hastada (% 5) siroz gelişmiş, 2 hastada HSK meydana gelmiştir (213).

Epidemiyolojik çalışmalar, NAYKH ve metabolik sendromun yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (211). NAYKH metabolik sendromun kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK gelişme riskini arttırdığı düşünülen birden fazla bileşeniyle ilişkilidir (214). NAYKH obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi diğer risk faktörleri ile sinerji içinde olup HSK için risk faktörlerinden biri haline gelmektedir. Hastalığın patogenezinin anlaşılabilmesi nedeniyle NAYKH, önlenmesi zor bir problem olarak kalmıştır. Obezite, insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom gibi NAYKH risk faktörlerinin önlenmesi, NAYKH insidansını azaltmaktadır (83).

2.1.4.8. Diyabet

Çeşitli çalışmalar diabetes mellitusu olan kişilerin HSK gelişimi için artan bir risk altında olduklarını ileri sürmüşlerdir (215,216). Diyabetin HSK riskini arttırmasındaki mekanizmasının hiperinsülinemi ve insülin direnci sonrasında, karaciğerde hücre proliferasyonunu uyarıp apoptozisi inhibe eden insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sistemindeki up-regülasyon olduğu düşünülmektedir (217). Diyabetin NAYKH ve NASH yoluyla kronik karaciğer hastalığı ve HSK için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri, Yunanistan, İtalya, Tayvan ve Japonya'da çeşitli vaka-kontrol çalışmasında HSK ve çoğunlukla tip 2 DM arasındaki ilişki incelenmiştir. En az 8 çalışma diyabet ve HSK arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulurken, 2 çalışmada pozitif bir ilişki bulunamamış ve 1 çalışmada da anlamlı negatif ilişki bulunmuştur (218).

ABD'de yayınlanan bir seride HSK hastalarının % 15-50'sinde bilinen etyolojik faktörlerden herhangi birine rastlanmamıştır. Bu HSK için henüz keşfedilmemiş faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Çeşitli çalışmalar, diabetes mellitusu olan kişilerin HSK gelişimi açısından artan risk altında olduklarını ileri sürerken (216,219), başka çalışmalar zayıf bir ilişkisi olduğunu (220) ya da HSK ve diyabet arasında hiçbir ilişki olmadığını (221) ileri sürmüştür. Birçok epidemiyolojik

çalışma tip 2 DM'nin karaciğer kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (39,222,223). Sirozlu hastaların % 10-20'sinde DM, daha büyük bir bölümünde bozulmuş glukoz toleransı olabileceği gösterilmiştir (224). Diyabetin siroza ilerleyebilen NASH vakalarının % 5'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (225). Diyabet aynı zamanda potansiyel karsinogenik faktör olan, insülin-benzeri büyüme faktörün artan seviyeleri ile de ilişkilidir (226). Diyabet ve hiperinsülineminin erken tanı ve tedavisi, diyabet ve NAYKH ile ilişkili HSK'nın önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Çeşitli çalışmalarda insülin duyarlılığını arttıran ilaçların diyabette kullanımının HSK riskini azalttığı gösterilmiştir (84,227).

Asya ülkelerinde DM prevalansı karşılaştırıldığında, İran'da % 9.94, Kuveyt'te % 23.09, Katar'da % 22.87, Mısır'da % 16.8, Bahreyn'de % 17.3, Çin'de % 9.02, Singapur'da % 12.28, Malezya'da % 10.85 olarak bulunmuştur. En yüksek prevelans % 23.87 ile Suudi Arabistan, en düşük prevelans % 5.12 ile Japonya'da bulunmuştur (228). Güneydoğu Asya ülkelerinde bulunan düşük DM prevelansının aksine, Orta Doğu ülkelerinde DM prevelansı oldukça yüksektir. Orta Doğu ülkelerindeki yüksek insidans hızı gelecekte DM'yi HSK'nın önemli nedenlerinden biri haline getirebilir. (77,78 ,79).

Alkol tüketimi ile DM arasında HSK riski üzerine sinerjik etkileşim gözlenmektedir, aynı etki alkol ve viral hepatitler, DM ve viral hepatit arasında da gözlenmiş ancak tütün kullanımı ile hiçbir sinerjik etki görülmemiştir (229). Çalışmaların çoğu düşük HSK riskli alanlarda yapılmasına rağmen, DM'nin Japonya gibi yüksek HSK insidans alanlarında da önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Birlikte ele alındığında, mevcut veriler DM'nin HSK için orta derecede bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (230).

2.1.4.9. Sigara

Bir vaka-kontrol çalışmasında sigara kullanımı, alkol tüketimi ve obezitenin HSK için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında alkol, sigara kullanımı ve obezite HSK için sırasıyla 24, 64 ve 84 kat risk artışıyla ilişkili bulunmuştur (110). Karaciğerde metabolize edilen tütün bileşenlerin bazılarının kanserojen potansiyeli olup sigaranın HSK riskini arttırmasındaki etkisinin buna bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (362). Amerika'da yapılan bir çalışmanın sonuçları HSK gelişiminde tütünün önemli bir rol

oynadığını göstermektedir (231). Birçok araştırmacı daha önce değişen oranlarda tütün ve HSK arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (232,233,234). Ancak, tütün ve HSK arasında herhangi bir ilişki bulamayan çalışmalar da bulunmaktadır (235,236). Çin’de 53000 kişiyle yapılan bir çalışmada sigara içmeyenlerle kıyaslayınca günde 20’den fazla sigara içenlerde HSK riski 2 kat artmıştır.

HSK için risk faktörleri olarak alkol ve tütün kullanımını değerlendiren üç çalışmada, tütün maruziyeti HSK için önemli bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (237,238,239). Ancak iki farklı çalışmada tütün ve alkol kullanımının HSK riski üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (232,240). Japonya’da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, kronik karaciğer hastalığı olan hastaların kontrollere kıyasla HSK için risk faktörleri olarak tütün ve alkol kullanımı değerlendirilmiş ve ikisinin bir arada tüketiminin HSK riskini arttırdığı tespit edilmiştir (241). IARC bir dizi istikrarlı sonuçtan sonra HSK’ya sigara ile ilişkili kanser türleri arasında yer vermiştir (242,243). 38 kohort ve 58 vaka kontrol çalışmasının derlendiği bir meta analizde sigara içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içenlerde HSK riski daha yüksek bulunmuştur (244). Günlük içilen sigara sayısındaki artışla risk arasında pozitif bir eğilim olmuştur, ancak çalışmalar arasında önemli heterojenite vardır (245,246). ABD’de yapılan vaka kontrol çalışmasında düzenli sigara içiciliği erkeklerde HSK ile ilişkili bulunmuştur, ancak kadınlarda bu ilişki bulunamamıştır (245). İtalya’da yapılan bir çalışmada şu anda sigara içen HBV ve HCV markerları negatif hastalarda, HSK ile sigara kullanımı ilgisiz bulunmuş ancak sigara kullanımının hepatit virüslerinin olumsuz etkilerini arttırdığı tespit edilmiştir (67). ABD’de yapılan çalışmada sigara kullanımı ile HBV-HCV enfeksiyonu arasında bu tarz bir etkileşim tespit edilememiştir (229). HCV enfeksiyonu göz önüne alındığında çoğu çalışmada sigara ile etkileşim gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sigara kullanımı ve HCV arasında birbirinin etkisini arttırıcı bir etkileşim olduğunu göstermektedir (247).

2.1.4.10. Oral Kontraseptifler

Kombine östrojen-progesteron içeren OKS'lerin kullanımı karaciğer adenom riski ile ilişkili olup HSK oluşumu üzerinde bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (248,249). Hepatositlerde bulunan nükleer östrojen reseptörleri HSK’da artmıştır. Karaciğer neoplastik dokusunun hormon duyarlı olduğu

düşünülmektedir. OKS'nin östrojen ve progesteron bileşenlerinin hayvanlarda karaciğer tümörüne neden olduğu gösterilmiştir (250). Östrojenin hücre proliferasyon oranlarını artırarak karaciğerde neoplaziye sebep olduğu düşünülmektedir (251). Birçok insan çalışmasında OKS kullanan kadınlarda adenom ve nodüler hiperplazi gibi fokal iyi huylu karaciğer tümörlerine yakalanma riskinin arttığı bildirilmiştir (252). Bazı çalışmalarda uzun süreli (>5 yıl) OKS kullanımının HSK riskinde 2-20 katlık bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (253). Mutlak risk düşük olup daha çok HBV riskinin düşük olduğu popülasyonlarda gösterilmiş olmasına rağmen kombine östrojen-progesteron oral kontraseptif kullanımı büyük ölçüde karaciğer adenom riskini artırır ve HSK riski ile ilişkilidir (254). Yüksek gelirli ülkelerde yapılan birkaç vaka kontrol çalışmasında OKS kullananlar arasında HSK riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. Yüksek gelirli ülkelere gelen diğer raporlarda genel olarak OKS kullanımının HSK riski üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. 12 vaka kontrol çalışmasının derlendiği bir meta-analizde, 739 vaka ve 391 kontrol değerlendirilmiş, OKS ile ilişkili karaciğer kanseri için risk değeri 1.57 olarak bulunmuştur. Bu ilişki HCV ve HBV'nin sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelere yapılan çalışmalarda daha zayıf olmuştur (248).

2.1.4.11. Hemokromatozis

Hereditör hemokromatozis aşırı diyet demir emilimi ve sonrasında karaciğer, pankreas, kalp, eklem ve hipofiz bezinin parankimal hücrelerinde demir birikimi ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olup aşırı demir yükü sonrasında siroz ve HSK'ya yol açabilmektedir (255). Karaciğerde demir birikimi malign transformasyonla ilişkilidir. Karaciğerdeki demir yükü artışının HSK gelişimine yatkınlık gösterdiği ilk olarak Hereditör hemokromatozis (HH) hastalarında tanımlanmıştır. HH hastalarının % 8-10'unda HSK gelişmektedir. Hemokromatozis'de siroz meydana gelmesi yaygın değildir. Hayvan deneylerinde artmış besin demiri sonucunda siroz gelişmeden HSK oluşumu gösterilmiştir (256).

İlk çalışmalar kalıtsal hemokromatozise sahip kişilerde HSK gelişme olasılığının 200 kat arttığını bildirmiştir. Bununla birlikte, son veriler riskin 20 kata yakın olduğunu göstermektedir, erkeklerde 10 yıl içinde karaciğer kanseri gelişme riski % 6, kadınlarda % 1.5 olarak bulunmuştur (257). İsveç'te yapılan çalışmada 1800 kalıtsal hemokromatozis hastası (çoğunlukla C282Y mutasyonu için

homozigot) arasında HSK insidansında 1.7 kat artış olmuştur (258). 234 HSK hastasıyla yapılan bir çalışmada 18 hastada (% 7.7) demir fazlalığına neden olan genetik risk faktörleri bulunmuştur (259). Sonuçları çelişkili olup anlamlı ilişki bulunmayan (260) veya üç kat risk artışı tespit edilen (261) çalışmalar da bulunmaktadır.

2.1.4.12. Diyet

HSK etyolojisinde alkol kullanımı ve aflatoksin kontaminasyonu hariç diyetin rolü açık değildir. Diyetle alınan özellikle selenyum ve retinoik asit gibi antioksidanların hayvanlarda karaciğer tümörlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Tayvan'da erkeklerle yapılan bir kohort çalışmasında, düşük sebze alımının HSK riski ile anlamlı ilişkili olduğu bulunmuş ancak bu ilişki kronik HBV hastaları ve sigara içenlerle sınırlı olmuştur. Bu çalışmada, kronik HBV taşıyıcılarında bazal serum retinol düzeyleri ile HSK riski arasında ters bir ilişkili bulunmuştur (262). Birçok çalışmada sebze tüketiminin karaciğer kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (263,264,265). Yunanistan ve İtalya'da yapılan iki vaka kontrol çalışmasında bitkisel gıdalar, zeytin yağı, hububat, kırmızı şarap ve balığın yüksek oranda tüketilmesi, et ve süt ürünlerinin az tüketilmesiyle karakterize edilen Akdeniz beslenmesi ile HSK riski arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (266). Şangay'da 267 HSK vakasının dahil edildiği bir çalışmada bitkisel gıdadan zengin diyet tarzının HSK ile ters bir ilişkisinin olduğu ve kereviz, mantar, sebze, kompozit sebzeler (örneğin, kuşkonmaz, marul) ve baklagil ürünlerinin yüksek oranda tüketilmesinin karaciğer kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (267). Ayrıca günlük yeşil-sarı sebze tüketimi Japonya'daki atom bombası mağdurlarında HSK'dan ölüm oranlarında % 25 azalma ile ilişkili bulunmuştur (268). İtalya'da yapılan bir çalışmada yüksek sebze alımı ile karaciğer kanseri riskinde anlamlı olmayan bir azalma tespit edilmiştir (269). Düşük bazal serum selenyum seviyelerinin artmış HSK riski ile ilişkili bulunduğu çalışmalar bulunmaktadır (270).

Hastane temelli bir vaka-kontrol çalışmasında süt, yoğurt, beyaz et, yumurta ve meyve tüketiminin yüksek oranda alınmasının HSK riskini azalttığı öne sürülmüştür (269). Japonya'da atom bombası mağdurları arasında yapılan başka bir çalışmada izoflavon açısından zengin miso çorbası ve yüksek miktarda tofu (soyadan

zengin bir yiyecek) tüketenlerde HSK riskinin yaklaşık % 50 oranda azaldığı tespit edilmiştir (268).

Almanya’da yüksek miktarda hayvansal yağ alımı ile HSK arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ancak sebze kaynaklı yağ alımıyla HSK arasında pozitif bir korelasyon gösterilememiştir (271). ABD’de yapılan mevcut gözlemsel kanıtlarla sınırlı prospektif bir çalışmada HSK ve doymuş yağ asidi tüketimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (272,273). Et tüketimi ile karaciğer kanseri riski sonuçları karışıktır (263) (233,264,269,274,275,276,277). Şangay’da kadın ve erkek sağlığı araştırmalarında et tüketimine dayalı yeme alışkanlığı karaciğer kanserinde risk artışıyla ilişkili bulunmamıştır (267). İtalya’da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında düşük oranda beyaz et tüketimiyle karşılaştırıldığında yüksek oranda beyaz et tüketenlerde risk oranı 0.44 olarak bulunmuştur, yüksek kırmızı et tüketimi ile HSK riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Süt ve süt ürünlerinin tüketiminin karaciğer kanseri riski üzerine olan etkileri ile ilgili tutarsız sonuçlar bulunmaktadır, bazı çalışmalarda ters bir ilişki bulunurken (265,269,278) bazılarında bu ilişki bulunamamıştır (273,274,275,279,280,281,282). Bazı çalışmalarda balık tüketimiyle HSK riski arasında ters bir ilişki bulunmuşken bazı çalışmalarda bu ilişki bulunamamıştır (263,264,269,274,278,283,284). Güney Avrupa’da yapılan iki vaka kontrol çalışmasında yüksek glisemik yükün (GL) karaciğer kanseri riskinde rol alabileceği gösterilmiştir (285).

2.1.5. Hepatosellüler karsinomada etyopatogenez

Hepatosellüler kanserin kronik karaciğer hasarıyla sıkı bir ilişkisi bulunmaktadır ancak nadiren normal yaşlanma sırasında sağlıklı karaciğerde de gelişebilmektedir. Olası açıklama kanserin meydana gelmesi için hücre bölünmesine ihtiyaç duymasıdır. Bu hipotezi destekleyecek şekilde karaciğer hücre bölünmesi kısmi hepatektomi tarafından uyarıldığı zaman kimyasal kaynaklı karsinogenezis hızlanmaktadır (286). Bununla birlikte HSK vakalarında replikasyon hata sıklığı düşüktür, böylece bunun hepatokarsinogeneziste önemli bir mekanizma olup olmadığı bilinmemektedir (287). HSK, kromozom kopya sayısı değişikliklerinin ve translokasyonlarının yüksek prevalansı ile ilişkili görünmektedir. Hepatokarsinogenezis ile ilişkili en yaygın ve birleştirici durum uzun süreli kronik karaciğer hastalığı sonrasında gelişen sirozdur. Kronik karaciğer hastalığı varken

düşük olan HSK riski siroz geliştikten sonra katlanarak artar. Kronik hepatit sırasında karaciğer hücre çoğalması artar, ancak siroz hepatosit proliferasyonunun azalması ile karakterizedir (288).

Telomer kısalması sınırlı sayıdaki hepatositlerin dahil olduğu primer insan hücrelerinin proliferasyon kapasitesini sınırlar (289,290). Kronik karaciğer hastalığı sırasında karaciğer hücrelerindeki telomer kısalması hızlanmaktadır ve siroz aşamasında yaşlanmış hepatosit birikimi ile sonuçlanmaktadır (291). Telomerler kritik kısalığa ulaştığında, kromozom hücre döngüsünde durma, yaşlanma veya apoptoz ile sonuçlanan DNA hasarını başlatan sinyalleri indükler (292,293). HSK vakalarında telomerlerin kritik seviyede kısa olduğu gösterilmiştir (294,295). Hepatosit proliferasyonunda azalma olması siroz aşamasında kanser oluşumunu arttırabilir. Hepatosit çoğalmasını inhibe eden kimyasallar, kanserojene bağlı karaciğer tümör oluşumunu hızlandırmaktadır (296). P21, telomerik tepki olarak hücre döngüsünü durduran ve yaşlanmayı indükleyen p53'ün öncelikli hedefidir (297). Siroz vakalarında HSK riskini arttıran p21 ekspresyonu ile korele bir şekilde telomer kısalması ile uyarılan hasarlı hepatosit çoğalması kanser oluşumunu hızlandırmaktadır (298). HSK vakalarında görülen özellikle fosfoinositol 3-kinaz/protein kinaz(PI3K)/Akt yolağı aktivasyonunda sık meydana gelen moleküler değişiklikler; CCAAT/enhancer bağlayıcı proteinin, büyüme önleyici aktivitesini nötralize edebilmektedir (299).

Siroz aynı zamanda tümör oluşumunu etkileyen mikroçevreyi değiştirir. Siroz işaretlerinden biri hücre dışı matriks proteinleri, sitokinler, büyüme faktörleri ve oksidatif stres ürünlerinin artışı ile sonuçlanan stellat hücrelerinin aktivasyonudur (300). İmmün sistem tarafından indüklenen inflamatuvar tepkiler ve hepatit HSK gelişimini etkileyebilir (301). Karaciğer mikroçevresindeki immün yanıtın HSK'da venöz metastaz, nüks ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (302). P53 yolu, telomerik kıalmaya yanıt olarak, hücre canlılığını ve proliferasyonunu (replikatif yaşlanma) sınırlayan, onkojenik aktivasyona yanıt olarak (303) hücre döngüsünün durmasını indüklemeyen ve genom bütünlüğünü koruyan önemli bir tümör baskılayıcı yoldur (292). HSK vakalarında p53 yolağı birden fazla düzeyde etkilenir. P53 mutasyonları, aflatoksin kaynaklı HSK'da (% 50) (189) ve daha düşük bir sıklıkta aflatoksin ile ilişkili olmayan HSK vakalarında (% 20-40) görülmektedir.

P14ARF mikrolelesyonu HSK vakalarının % 15-20'sinde görülmektedir ancak p53 mutasyonu olan HSK vakalarında nadirdir. HSK vakalarında p53 kontrolünü engelleyen MDM2 ekspresyonunda artış gözlenmiştir (304,305,306). HSK ve displastik nodüllerin % 60'ında hepatokarsinogeneziste insülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptör (IGF2R) lokusunun heterozigot kaybı sık ve erken görülmektedir (307). IGF2R, IGF2 mitojen parçalanmasını teşvik ederek hücre proliferasyonunu bozar ve transforme edici büyüme faktörü sinyalizasyonunu aktive eder (308). HSK vakalarında sık görülen IGF2R kaybı IGF2'nin aşırı ekspresyonuyla işbirliği yapabilmektedir (309).

Bugüne kadar pek çok çalışmada sirozlu hastalarda HSK gelişiminde rol oynayan olası mekanizmalar incelenmiştir, mikro ve makro çevrede hücre çoğalmasını uyarıcı telomer değişiklikleri ve disfonksiyonu dahil olmak üzere bazı mekanizmalar tespit edilmiştir (310). Yaşlanma veya kronik hastalıklar sırasında telomer kısalmasının hücre proliferasyonunu sınırladığı ve organların rejenerasyon kapasitesini azalttığı düşünülmektedir. Sirotik karaciğerde hepatositlerdeki telomer, siroz olmayan hepatositlerle kıyaslandığında önemli ölçüde daha kısadır, bu kısalmanın fibrozisin ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (291). Fosfoinositol 3-kinaz/Akt, myc, Wnt/Katenin, c-Met HSK gelişimde yer alan başlıca onkogenik yollardır. Sirozda meydana gelen Akt sinyal aktivasyonunun, transforme edici büyüme faktörünü baskılayarak (TGF) apoptoza neden olduğu tümör oluşumunu teşvik ettiği düşünülmektedir (46,311).

2.1.6. Hepatosellüler kanserde klinik

Hepatosellüler karsinom (HSK) gelişen hastalar genellikle kronik karaciğer hastalığına bağlı şikayetler dışında pek semptom göstermezler. Kompanse sirozlu hastalarda asit, ensefalopati, sarılık ve varis kanaması gibi dekompanse bulguları geliştiğinde HSK şüphesi artmalıdır. Bu komplikasyonlar genellikle tümörün portal ven içine yayılması veya tümör tarafından indüklenen arteriovenöz şant ile ilişkilidir (312). Bazı hastalarda hafif ve orta dereceli sağ-üst kadrana lokalize karın ağrısı, kilo kaybı, erken doyma ve sağ üst kadranda ele gelen kitle şikayetleri olabilir. Diğer bulgular safra duktus invazyonu, intrahepatik duktusa bası veya nadiren hemobilia sonucu tıkanma sarılığı, ishal (313), metastaz sonucu kemik ağrısı veya dispne, tümör rüptürüne bağlı intraperitoneal kanama görülebilir. Tümör rüptürü sıklıkla ani

başlangıçlı şiddetli karın ağrısı, hematokritte ani düşüş ve hipotansiyonla ilişkili olup, peritoneal lavaj veya laparotomi ile teşhis edilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) tipik görüntü karaciğerde kitle ve serbest intraperitoneal hemoraji görülmesidir (314). Bu, yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur ve kanama kontrolü için acil anjiyografi, kanayan damarın embolizasyonu veya cerrahi gerekebilir (315). Merkezi tümör nekrozu ile birlikte ateş, paraneoplastik sendrom, piyojenik karaciğer apsesi gelişebilir (316). HSK gelişen hastaların çoğunda (Splenomegali, asit, sarılık ve dekompanse sirozun diğer belirtileri) fizik muayene bulguları altta yatan karaciğer hastalığını yansıtmaktadır (317).

Bazen hepatomegali veya karaciğer üzerinde duyulan bir üfürüm tespit edilebilir. Laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir. HSK gelişen siroz hastalarının büyük çoğunluğunda trombositopeni, hipoalbüminemi ve hiperbilirubinemi olabilmektedir. Hastalarda sıklıkla hafif bir anemi ve elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz) meydana gelebilir. Serum aminotransferaz, alkalen fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz genellikle anormaldir ancak spesifik bir patern yoktur (318).

HSK hastalarında bazen hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi ya da şiddetli ishal şeklinde görülebilen paraneoplastik sendromlar gelişebilmektedir. Eritrositoz dışındaki bu belirtilerin herhangi birinin varlığı, genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir (319). Genellikle ileri HSK'da hipoglisemi oluşur, bunun tümörün yüksek metabolik ihtiyaçlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipoglisemi genellikle hafiftir ve herhangi bir semptomu neden olmaz; ancak plazma glikoz düzeyinde ağır azalmalar konfüzyona yol açabilir. Tümörlerin % 5'ten azı insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) salgılar, bazen hastalığın erken döneminde ciddi semptomatik hipoglisemiye neden olabilir (320,321). HSK'da eritrositoz muhtemelen tümörün eritropoetin salgılaması (EPO) nedeniyle gelişmektedir. Yüksek serum eritropoetin seviyesi HSK hastalarının % 23 kadarında mevcut olmasına rağmen, hemoglobin konsantrasyonu veya paketlenmiş hücre hacminde yükselmeler nadirdir ve çoğu hastada tümörün diğer etkileri yüzünden tanı sırasında anemi olduğu tespit edilmiştir (322,323). Hiperkalsemi bazen osteolitik metastaz ile ilişkili olup, kemik metastazlarının yokluğunda ise paratiroid hormon ilişkili protein salgılanmasına bağlı olabilir (324,325). HSK ishal ile ortaya çıkabilir. Bir çalışmada sirotik HSK ve sadece siroz

hastaları karşılaştırılmış, sadece sirozu bulunan hastalarda % 9, HSK hastalarında % 48, anlamlı olarak daha yüksek oranlarda ishal görülmüştür (313). Nadiren, ishal; hipokalemi ve aklorhidriye yol açacak kadar şiddetli ve inatçı olabilir. Bu sendromun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir, ancak ishalde artışa neden olan peptidlerin salgılanmasıyla ilişkili olabilir. Bunlar vazoktif intestinal peptit, gastrin ve prostaglandin benzeri imünreaktif peptidlerdir (326).

HSK ile birlikte şiddetli deri bulguları görülebilmekte ancak bunlar spesifik değildir (327). Bunlar; Dermatomyozit, Pemfigus foliaceus'tur. Pemfigus foliaceus, pemfigus vulgaris gibi yüzeysel kabarma ile giden bir hastalıktır ancak nadiren mukozaları tutabilmektedir. Kabarcıklar genellikle eritem ile ilişkili olarak sığ erozyonlar ve kabuk oluşumu ile karakterize olup şiddetli seboreik dermatite benzeyebilir. Leser-Trelat işareti; çoklu seboreik keratozun aniden ortaya çıkması anlamına gelir. Genellikle cilt lekeleri ve akantozis nigrikans ile birlikte inflamatuvar temelli lezyonlardır. Porfiria kutanea tarda (PCT) güneş ve/veya minör travma maruziyeti sonucunda ciltte eritem ve hemorajik olabilen büllere yol açar. PCT, HSK ile ilişkili risk faktörleriyle ilişkilendirilmesine rağmen altta yatan HCV enfeksiyonu için bir gösterge olabilir (328).

Ekstrahepatik yayılım vakaların yaklaşık % 5-15'inde tanı anında mevcuttur (329,330). Ekstrahepatik metastaz ileri evre primer tümörü olan hastalarda daha sık görülür (>5 cm, büyük damar invazyonu) (331,332). En yaygın metastaz bölgeleri sırayla; akciğer, karın içi lenf düğümleri, kemik ve böbreküstü bezidir (333,334). Perihepatik lenfadenopati ekstrahepatik yayılma olarak kabul edilmemelidir.

2.1.7. Hepatosellüler karsinomada tanı

Genel olarak, dünyada HSK tanısı için kullanılan testler görüntüleme yöntemleri, serolojik testler ve histolojik tanı yöntemleridir (335). Ultrasonografi HSK tespitinde önemli bir rol oynamaktadır, ancak küçük nodülleri tespit etmede duyarlılığı düşüktür (336). Dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) HSK tanısının temel taşıdır (337). Kontrastlı dinamik BT ve MR % 80'i aşan bir doğruluk oranına sahiptir (235). Kontrastlı BT ve MR görüntülemenin karşılaştırmalı çalışmalarında MR daha hassas bulunmuştur (338,339). Her boyuttaki nodül için MR duyarlılığı % 77-100 iken BT duyarlılığı % 68-91 olmuştur (94,340,341,342). Lezyonun boyutu tanıda önemli bir

belirleyicidir; 2 cm'den büyük lezyonlarda, duyarlılık tüm yöntemler için % 100'e yakın iken 1-2 cm arasındaki lezyonlar için MR duyarlılığı % 45-80, BT duyarlılığı % 40-75 olarak bulunmuştur (339,343). Hastalığın derecesini değerlendirirken BT ve MR duyarlılığı azalmaktadır (344).

Çoğu HSK hastası hala radikal tedavinin yapılmasının mümkün olmadığı ileri evrelerde teşhis edilir. Hiç tedavi edilmeyen hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 10-72 ve % 8-50 olarak bulunmuştur (345). Erken HSK diğer organlardaki karsinoma in situ'ya benzetilir (346). Erken evrede prognoz tümörün durumu, karaciğer fonksiyonu ve uygulanan tedaviye bağlıdır (347). Bağımsız prognostik faktörler kansere bağlı semptomların varlığı, invazif patern gösterme, extrahepatik tutulumun olması ve vasküler invazyon olarak tanımlanmıştır. İnvazif paternin olmadığı ve asemptomatik olan orta evrede sağkalım oranları 1-2-3 yıl için % 80-65-50 olarak bulunmuş, semptomların geliştiği ve invazif paternin olduğu evrede sağkalım oranları % 29-16-8 olmuştur (348).

Hepatosellüler kanser sirotik karaciğerde, hiperplastik rejeneratif nodüllerin düşük dereceli displastik nodül (LHDN), yüksek dereceli displastik nodül (HGDN) ve son olarak erken HSK olarak adlandırılan küçük HSK nodüllerine (en az 2 cm) ilerlemesi ile karakterize edilen çok aşamalı bir süreçtir (349,350,351). RN esasen fenotipik olarak normal ve genellikle iyi huylu lezyonlar olarak kabul edilir (352). Bu lezyonlar genellikle iyi tanımlanmış skar dokusu ile çevrili sirotik parankim içeren, parankimden makroskobik ve mikroskobik farklılıklar gösteren nodüler lezyonlardır (349,353). Bu lezyonlar sitolojik ve mimari anomalilerin varlığına bağlı olarak düşük veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. DN iyi tanımlanmış HSK'ya benzer özellikler taşımaktadır. Bunlar klon özelliği gösteren, yayılabilen atipik hücreler içeren alt nodüllerdir (354,355).

HSK tanısında yaygın olarak kullanılan klavuzlar European Association for the Study of the Liver (EASL), American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) ve Asian Pacific Society for the Study of the Liver (APASL)'dır (356). Güncellenen klavuzlarda radyolojik tetkiklerdeki tipik görüntü yeterli bulunmaktadır.

Solid bir karaciğer lezyonuna tanısal yaklaşım lezyonun büyüklüğüne göre belirlenir (94). Büyük lezyonlar bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR ile ileri tetkik gerektirebilir. Radyolojik olarak HSK kriterlerini yerine getiren bir hastada histolojik

onay gerekli değildir. Radyolojik olarak kesin tanı koyulamıyorsa ve sonuçları hastanın yönetimini etkileyecekse biyopsi yapılmalıdır. HSK tanısı konan hastalarda AFP seviyeleri yüksek olabilirken hastaların büyük kısmında normal olarak kalabilmektedir (357).

Yüksek riskli hastalarda HSK tanısını zamanında ve etkili bir şekilde koymanın tek yolu, düzenli tarama ile her altı ayda bir ultrason ile görüntüleme yapmaktır. Rutin tarama programı olmayan, altta yatan karaciğer hastalığı olan (örneğin, siroz, kronik viral hepatit) hastalarda yükselen serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyesi HSK için ilk belirti olabilir (355). Bu tür hastalarda, karaciğer kontrastlı BT ve/veya MR görüntüleme çalışmaları genellikle ilk tanı testidir. Siroz hastalarında, açıkça hemanjiom olduğu bilinmediği sürece, baskın solid nodüller aksi ispat edilene kadar HSK olarak değerlendirilmelidir (358). Eğer lezyon arteriyel fazda hipervaskülerse ve venöz fazda radyolusen ise, MR’da T2 sinyal yoğunluğu artmış, portal ven invazyonu mevcut veya AFP değerlerinde belirgin bir yükselme (500 mcg/L veya daha yüksek) varsa HSK tanısı neredeyse kesindir. İlk tanısal görüntüleme çalışması kesin değilse, takip görüntüleme veya alternatif bir görüntüleme tekniği tanıyı netleştirebilir. Displastik nodüller gelecekte HSK gelişimi için yüksek risk altındadır (359). Moleküler genetik çalışmalar displastik nodüllerin HSK’dan ayırt edilmesine yardımcı olabilecek moleküler işaretleyicilerin belirlenmesinde ilerleme göstermiştir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (360). Siroz olmayan hastalarda, HSK tanısı açıkça hemanjiom veya fokal nodüler hiperplazi olmayan herhangi bir karaciğer kitlesinde düşünülmelidir. Tanı için spesifik görüntüleme bulgularının yokluğunda, biyopsi uygun olabilir. Perkütan biyopsi siroz hastalarındaki hipervasküler nodüller gibi sadece tanısal görüntüleme sonuçları belirsiz olduğu zaman yapılmalıdır (361,362).

EASL ve AASLD klavuzları lezyonları büyüklüklerine göre sınıflandırmaktadır. EASL <1 cm, 1-2 cm ve >2 cm, AASLD <1 cm ve >1cm olarak sınıflandırmıştır. Her iki klavuz da 1 cm’den küçük lezyonların takip edilmesini önermektedir. 2 cm’den büyük lezyonlarda HSK tanısı tek bir görüntüleme yöntemi ile konulabilirken, atipik özellikler bulunuyorsa ikinci bir görüntüleme yöntemiyle tanıyı netleştirmek gerekir. 1-2 cm arasındaki nodüller için klavuzlarda farklılıklar bulunmaktadır, AASLD 2 cm’den büyük nodüllerde uygulanan protokolleri

önermektedir, EASL iki görüntüleme yönteminde tipik özelliklerin bulunmasını tanı için gerekli bulmaktadır. EASL ve AASLD görüntüleme kriterlerine uymayan lezyonları olan hastalarda biyopsi önerir. EASL ve AASLD aksine, APASL lezyonları büyüklüklerine göre sınıflandırmaz. APASL kontrastlı ultrason (CEUs) kullanarak BT ve MR'da hipovasküler gösterilen lezyonlarda hipervasküleritenin gösterilmesiyle tanı koyar. Kontrastlı USG'de Kupffer fazında gözlenen bir defekt ile HSK teşhisi koyulabilir. Kupffer fazı enjeksiyondan 20 dakika sonra oluşur ve post-vasküler faz olarak bilinir, non-neoplastik karaciğer parankiminde bulunan ve HSK'da azalan Kupffer hücrelerinin varlığına işaret eder. Bu gözlenmezse yakın takip önerilir. HSK tanısı kombine bir şekilde konmaktadır, arteriyel faz tutulumu, lezyon büyüklüğü, washout, kapsül oluşumu ve eşik değerin üzerinde büyüme en önemli belirtilerdir (363).

2010 yılında güncellenen AASLD kılavuzuna göre ultrason taramasında tespit edilen 1 cm'den küçük nodüller üç-altı aylık aralıklarla ultrason ile takip edilmelidir. İki yıla kadar herhangi bir büyüme olmazsa rutin taramaya geri dönülebilir. Çapı 1 cm'den büyük lezyonlar kontrastlı dinamik MR veya dinamik BT ile değerlendirilmelidir. Görünüm HSK için tipik ise, başka bir inceleme yapılmasına gerek yoktur. Özellikler HSK için tipik değilse iki stratejiden biri kabul edilir ya ikinci bir görüntüleme çalışması (hangisi yapılmamışsa BT veya MR) ya da biyopsi yapılır. İkinci görüntüleme çalışmasında tipik HSK özellikleri yoksa lezyondan biyopsi alınmalıdır. Biyopsi negatifse hastalar, nodül kaybolana, büyüyene yada HSK tanı özelliklerini gösterene kadar üç-altı aylık aralıklarla görüntüleme ile takip edilmelidir. Bazı çalışmalarda 1-2 cm arası nodülleri olan hastalarda HSK teşhisi için tek görüntüleme yöntemi kullanılmasının yetersiz olduğu ve tanı için dinamik BT ve MR bulgularının korele bir şekilde HSK bulguları ile uyumlu olması gerektiği öne sürülmüştür (364).

EASL <1 cm nodüller için 4 ayda bir USG tekrarlanmasını önermektedir. Nodül büyürse, nodülün boyutuna göre ek inceleme gereklidir. Nodül stabil ise, bir yıl süre ile dört aylık aralıklarla ultrason tekrarlanır, bu süreden sonra ultrason her altı ayda bir yapılabilir. Nodül 1-2 cm arasında ise; kontrastlı dinamik BT ve/veya dinamik MR çekilmelidir. İleri radyolojik görüntüleme tekniklerinin yapıldığı yerde tek görüntüleme yöntemi tavsiye edilir, aksi taktirde her iki görüntüleme tekniği de

yapılmalıdır. HSK (arteriyel ve venöz hipervaskülarite/geç faz washout) radyolojik işaretlerinden varsa, o zaman HSK tanısı konulur. Radyolojik tanı konulamaz ise biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sonuçları kesin değil ise ikinci bir biyopsi yapılmalıdır. Tekrar biyopsi ile sonuç yine kesin değil ise nodüler büyüme ve değişiklik izlemi açısından ultrason 4 aylık aralıklarla tekrarlanmalıdır. 2 cm den büyük nodüllerde; kontrastlı dinamik BT veya dinamik MR çekilmelidir. HSK (arteriyel ve venöz hipervaskülarite/geç faz washout) radyolojik işaretlerinden varsa, o zaman HSK tanısı konulur. Radyolojik olarak HSK görünümü yok ise, tanı biyopsi ile doğrulanmalıdır. Biyopsi ile tanı konulamaz ise, nodül büyüme paterni açısından 4 aylık aralıklarla ultrason tekrarlanmalıdır. EASL klavuzunda geçmese de biyopsi ile tanı konulamazsa, 2 cm den büyük nodüllerde ikinci bir biyopsi yapılmalıdır.

2010 yılında güncellenen AASLD klavuzuna göre, dinamik BT/MR veya kontrastlı USG’de tipik vasküler görüntünün (portal-venöz washout ile arteriyel yıkanma) olması tümör boyutuna bakılmaksızın HSK tanısı koydurur. Aynı klavuzda AFP yardımcı tanı aracı olarak kabul edilmiştir. Çin ve Japonya’da yayınlanan klavuzlarda da benzer bir yol izlenmesi tavsiye edilmektedir (356,364). 2 cm’den küçük, genellikle belirgin, iyi tanımlanmış nodüler lezyonlar, içeriye doğru genişleyerek büyür, parankimi çevreleyerek sıkıştırır ve psödokapsul oluşumu ile sonuçlanır. 2 cm’den büyük lezyonlar daha agresif bir davranış gösterirler (351). 2010 yılında AASLD tarafından yayınlanan güncellenmiş HSK klavuzuna göre, sirozlu hastalarda USG taraması sırasında tespit edilen 1 cm’den büyük nodüllerin dinamik kontrastlı BT taraması veya dinamik kontrastlı MR ile daha fazla araştırılması gerekmektedir. Nodülün görünümü tipik ise, lezyon HSK olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir; bulgular karakteristik değilse veya vasküler profil tipik değilse başka bir görüntüleme yöntemini içeren ikinci bir kontrastlı çalışma yapılmalıdır ya da lezyona biyopsi yapılmalıdır (94). Sirotik karaciğerde MR veya BT ile görüntülenen 1cm’den küçük lezyonlarda gecikmiş venöz fazda kontrast 'washout' sonrası yoğun arteriyel kontrast alımı izlenmesi halinde HSK tanısının doğru olduğu kabul edilir (365).

Olguların % 50'sinden daha azında malign özellik gösteren, 1 cm’den küçük nodüllere HSK açısından güvenilir tanı koymak zordur. Bu vakalara yakın takip önerilir. 1-2 cm arası nodüllerde, HSK tanısı pozitif sitoloji gerektirir. Ancak ince

iğne biyopsisi ile % 30-40 yalancı negatiflik oranı bulunmaktadır. Bu nedenle negatif sonuç malign hastalığı ekarte etmez (366). Glipikan-3 (GPC3) ısı şok proteini 70 (HSP70) ve glutamin sentetaz (GS) gibi ek immünohistokimyasal belirteçlerin erken HSK'yi belirlemede iyi bir marker olabileceği öne sürülmektedir (367,368). Biyopside spesifik immün yollar kullanıldığında bile (≤ 2 cm % 40 kadar) yalancı negatif sonuçlar vardır, sirozlu karaciğerdeki < 1 cm nodüllerde bu ihtimal yüksektir (369,370).

2.1.8. Serum markerlarının rolü

HSK tanısında en sık kullanılan serum markerı AFP'dir. Çok sayıda başka serolojik belirteçler (örneğin; des-gama-karboksi protrombin) HSK varlığını gösterir ve tanıyı destekleyebilir, tek başına ya da serum AFP ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Bu belirteçler rutin klinik kullanımda olmasa da çalışmalar devam etmektedir. Alfa-fetoprotein, normal olarak fetal karaciğer ve yolk kesesi ile gebelik sırasında üretilen bir glikoproteindir, çoğu HSK hastasında yükselmiş olan serum konsantrasyonu tespit edilmektedir. AFP'nin serum düzeyleri ile HSK'nın klinik özellikleri, evresi, nodul boyutu ve prognozu arasında korelasyon yoktur. Serum AFP düzeyleri gebelikte, gonadal orjinli tümörlerde (germ hücreli, germ hücre dışı ve her ikisinde), çeşitli malignitelerde mide kanseri gibi artış gösterebilir (371). Ayrıca artmış serum AFP düzeyleri, akut ve kronik hepatitlerde HSK gelişmeden kronik karaciğer hastalıklarında da meydana gelebilir (372, 373).

AFP, HCV'ye bağlı HSK'da biraz daha yüksek olabilir. Bir çalışmada peginterferon ve ribavirin ile tedavi edilen HCV'ye bağlı siroz hastalarında serum AFP düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır (374). HBV'ye bağlı siroz hastalarında artmış serum AFP düzeyi tespit edildiğinde HSK açısından şüphe etmek gerekir. Genellikle 500 mcg/L'den daha yüksek (çoğu laboratuvarlarda normal değer: 10-20 mcg/L) serum düzeyleri HSK tanısı açısından yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir (375). Ancak HSK, sık sık tarama yapılan hastalarda daha düşük AFP seviyelerinde teşhis edilir (376). Tüm tümörler AFP salgırlar ve küçük HSK'ların % 40'ında serum AFP konsantrasyonları normaldir (377). Ayrıca AFP, alkolik karaciğer hastalığı ile karşılaştırıldığında viral hepatite bağlı HSK gelişen hastalarda daha yüksek olabilir (378). 357 HSK olmayan HCV hastasında yapılan bir

çalışmada, hastaların % 23'ünde serum AFP düzeyi 10.0 mcg/L'nin üzerindeydi (379).

AFP düzeyleri HSK'nın bir varyantı olan fibrolamellar karsinom hastalarının çoğunluğunda normaldir (380). Sirozlu ve sürekli yüksek AFP değerleri olan hastaların; dalgalanan AFP değeri olanlar veya normal AFP değeri olanlar ile karşılaştırıldığında HSK gelişme riski artmıştır (381). AFP özellikle rezeksiyon geçiren hastalarda karaciğer nakli için düşünülen önemli bir prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır ve AFP düzeyleri 1000 mcg/L'nin üzerinde olan hastalar, tümör boyutu ne olursa olsun transplantasyon sonrası tekrarlayan hastalık açısından son derece yüksek risk altındadırlar (382,383).

Bir biyolojik belirteç olarak serum AFP duyarlılığı ve özgünlüğü yetersiz bulunmakla birlikte, çok yüksek düzeyde AFP seviyesi veya giderek artan düzeyler HSK ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (384,385). Son yıllarda klavuzlarda AFP'nin HSK tanısındaki önemi azalmıştır ve görüntüleme yöntemlerinin tanıdaki yüksek doğruluk oranları nedeniyle radyolojik tetkiklerin önemi artmıştır (386). Bugüne kadar, birçok biyolojik belirteç HSK tanısında AFP için tamamlayıcı veya onun yerine önerilmiştir. AFP-L3 seviyelerinin bakılmasının, HSK'nın AFP'nin yükseldiği benign karaciğer hastalıklarından ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (387,388).

AFP'nin yanı sıra diğer iki serum markerı AFP-L3 (Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP) ve DCP (des-γ-karboksi protrombin, olarak da bilinen protrombin kaynaklı vitamin K absence- II , Pivka- II) yüksek riskli popülasyonlarda HSK riskini belirlemede klinik yararlılığını keşfetmek için dünya çapında çalışmalar yapılmıştır (389). DCP; HSK için son derece özgün bir işaretçi olarak kabul edilmiştir (390). Veriler DCP ve AFP ve/veya AFP-L3 kombine testlerinin HSK tanısı duyarlılığını artırmak için yardımcı olabileceğini belirtmektedir (391,392). Klinik çalışmalarda kronik HBV/HCV enfeksiyonu olan hastalarda gelişen HSK'nın erken tahmininde son derece hassas olan AFP-L3'ün klinik yararı Japonya'da yapılan büyük bir çalışmada gösterilmiştir. HSK tanısı konmadan 1 yıl önce hastaların % 34.3'ünde AFP-L3 seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (393). Son yıllarda, çok sayıda çalışmada GP73-87-89, glipikan-3 (GPC3) (394,395), osteopontin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) (396) gibi HSK'nın

erken tanısında, diğer biyobelirteçlerin klinik yararlılığı araştırılmıştır. En son, DKK1 ve MDK serum biyobelirteçleri araştırmacıların ilgisini toplamıştır. 2012 yılında, Chen ve ark. retrospektif bir çalışmada 424 HSK hastası ve 407 kontrol grubu karşılaştırılmış, AFP negatif erken evre HSK hastalarında DKK1'in tanıda oldukça hassas olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada AFP ve DKK1'in birlikte değerlendirilmesinin tek başına bakılmasından daha başarılı olduğu bulunmuştur (397). 2013 yılında 338 HSK hastası ve 545 kontrolle yapılan bir çalışmada serum MDK düzeylerinin AFP seviyelerinden belirgin şekilde daha yüksek bir hassasiyet gösterdiği, bu hassasiyetin çok erken HSK'da MDK lehine olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada AFP negatif HSK hastalarında MDK sensitivitesinin % 89.2 gibi yüksek seviyelere ulaştığı tespit edilmiştir (398). AFP, AFP-L3 ve DCP dışında Örneğin Golgi proteini 73 (GP73), interlekin-6 (IL-6) ve skuamöz hücre karsinomu antijeni (SCCA) 91 gibi çok sayıda biyolojik belirteç bulunmaktadır (399,400,401,402).

Plazma mikroRNA ekspresyonu ayrıca olası bir tümör belirteci olarak incelenmiştir (403,404). 934 sağlıklı gönüllü, kronik HBV, sirozu olan ve HBV ilişkili HSK hastaları ile yapılan çalışmada HSK hastalarında evre ne olursa olsun miR-122 miR-192 miR-21 miR-223, miR-26a ve miR-801 içeren mikro RNA paneli pozitif tespit edilmiştir (% 82 sensitivite, % 84 spesifite). Ayrıca panel HSK hastalarını, doğru bir şekilde sağlıklı gönüllü, kronik HBV ya da sirozu olan hastalardan ayırmıştır (405). Des-gama-karboksi protrombin (Pivka II), HSK tanısı için umut vaat eden bir moleküldür (406,407). 76 HSK hastasının olduğu bir seride bu marker 69 hastada ortalama 900 mcg/L olup, yüksek bulunmuştur. Kronik aktif hepatit, metastatik karaciğer hastalığı ve sağlıklı gönüllülerde çok daha düşük değerler tespit edilmiştir (normal değer: 10-42 mcg/L) (406). Pivka II yüksekliği 3 cm'nin altındaki tümörlerde daha az sıklıkta görülmektedir (408,409). HSK'da kullanılan diğer serum belirteçleri şunlardır: Tümör ilişkili y-glutamil transpeptidaz izoenzimi (410), Üriner TGBb1 (transforme edici büyüme faktörü beta-1) (411), dolaşımdaki interselüler adhezyon molekülü-1 serum düzeyleri (412), Serum alfa-L-fukosidaz aktivitesi (413), Glipikan-3 (bir hücre yüzeyi heparan sülfat proteoglikan) (354), Dickkopf-1 (DKK1) (397), human karboksilesteraz 1'dir (414). Bu serum belirteçlerinin hiçbirisi şu anda tanı ve takip için tavsiye edilmemektedir. Japonya gibi Asya ülkelerinde HSK klavuzları, çok yüksek riskli hastalarda (HBV-HCV ilişkili

siroz hastaları) 3-4 ayda bir, yüksek riskli hastalarda (HBV-HCV ilişkili karaciğer hastalığı, başka bir nedene bağlı siroz) 6 ayda bir USG yapılmasını, AFP, AFP-L3 ve DCP seviyelerine bakılmasını önermektedir (415).

2.1.9. Hepatosellüler karsinomada tarama

HSK taraması klinik muayene, karaciğer fonksiyonları, AFP gibi tümör markerları ve görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. AFP; HSK için spesifik değildir ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmesine rağmen hepatit ve fibrozisli ortamda görüntüleme ile birlikte hastalık sürecinin izlenmesinde hala yararlıdır (337). Japonya, Çin gibi Asya kılavuzları USG ve AFP testlerinin birlikte 6 ayda bir tarama amaçlı yapılmasını önermektedir (416,417).

AASLD karaciğer nodüllerinde 6 aylık taramada 1 cm'nin altında lezyon saptanması halinde her 3 ayda bir USG çekilmesini, 1 cm'den büyük lezyonlarda dinamik BT veya dinamik kontrastlı MR çekilmesini önermektedir. Sirozlu bireylerde HSK taraması için her 6 ayda bir USG taraması ve AFP bakılması önerilmektedir (418). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda AFP testinin etkin bir tarama için yeterli duyarlılık ve özgüllüğünün olmadığı belirtilmektedir (419,420). HSK vakalarının % 40'ına yakınında, özellikle erken evrelerde AFP düzeyleri normaldir (düşük duyarlılık) (421,422). Siroz, kronik hepatit alevlenmesi veya kolanjiokarsinom tanılı hastalarda da AFP seviyeleri yükselebilir (düşük özgüllük) (423,424).

Bu bulgular göz önüne alındığında, USG tanı ve tarama için daha uygun bir test olarak kabul edilir. USG'nin duyarlılığı % 58-89, özgüllüğü % 90'dır (419,425). Şu anda USG, bazı Batı ülkelerinde HSK taraması için tek yöntem olarak önerilmektedir.

AFP, 2010 yılında AASLD tarafından yayınlanan HSK kılavuzlarında tarama kriterlerinin dışında bırakıldı (94). Risk altındaki nüfus tespit edildiğinden, tüm bilimsel çalışmalar, tanı konulduğunda tedavi edilebilecek hastalarda normal ultrason ile tarama yapılmasını önermektedir. Bu taramayı karaciğer fonksiyonlarında bozulma olmaması (Child-Pugh A ve B) ve eşlik eden ciddi bir ko-morbid hastalığın yokluğu ile sınırlar. Tespit edilen nodüller 1 cm'ye ulaştığında teşhis için araştırılmaya başlanmalıdır. AFP ve diğer tümör belirteçlerinin tarama ve tanı için klinik değeri yoktur (426,427). Sirozlu hastaların HSK açısından USG ile sistemik

taranması ile erken evrede (<2 cm) hastalığın tespit edilip uzun süreli kür şansının yakalanması amaçlanmaktadır. Aynı zamanda tanı konamayan hepatosellüler nodüllerin saptanmasını sağlayabilmektedir. Displastik lezyonların düzenli bir şekilde görüntüleme yöntemleriyle takip edilmesi, rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyon gibi potansiyel küratif prosedürlerin uygulanmasını sağlar (428).

2.1.10. Evreleme

Hepatosellüler karsinom (HSK) hastalarında evreleme; prognoz ve tedavi hakkında karar verilmesi açısından önemlidir. Diğer malignitelerden farklı olarak HSK'da prognoz sadece tümör evresiyle ilişkili olmayıp, aynı zamanda altta yatan siroz nedeniyle bozulmuş karaciğer fonksiyonuyla da ilişkilidir. Tümör evresi, sayısı (tek, çok merkezli), büyüme hızı, tümörün saldırganlığı, vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılımın olması, tümör belirteçleri ve reseptörlerin varlığı gibi tümör özellikleri, ayrıca hastaya verilen tedavi prognozun önemli belirleyicileridir (429).

En iyi evreleme sistemi sadece tedavi olmadan prognoz bakmakla kalmamalı, aynı zamanda tedavi ve tedavi sonrası prognoz hakkında da görüş bildirmelidir (430). Son zamanlarda çeşitli biyomarkerların HSK hastalarında prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. AFP dışındaki diğer biyomarkerlar, hücrel maliginite fenotip ile ilgili belirteçler, hücre çoğalma belirteçleri (PCNA, Ki67 vb.), p53 geni, tümör promotör genleri (ras, c-myc), fas ve fas-ligand gibi apoptoz ile ilgili belirteçler, hücre adezyonu ve extrasellüler matrix ile ilişkili adezyon markerları (E-cadherin, catenins, SICAMetc), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet türevli ECGF gibi anjiyogenez ile ilgili belirteçler, genomik ve proteomik ilişkili belirteçlerdir (431).

HSK hastalarında birçok evreleme sistemi klinik sınıflandırma için kullanılmıştır, en iyi sistemin ilk önceliği tümör özelliklerini (tümör boyutu ve sayısı, vasküler invazyon varlığı ve ekstrahepatik yayılım), karaciğer fonksiyonunu (Child-Pugh sınıflamasına göre tanımlamak veya ayrı ayrı bilirubin ve albumin seviyeleri, asit ve portal hipertansiyon varlığını değerlendirerek) ve hastanın genel sağlık durumunu (ECOG sınıflandırılması ve belirtilerin varlığı ile tanımlanır) değerlendirmek olacaktır (430).

HSK'da kullanılan çeşitli evreleme sistemleri, Avrupa sistemleri; Fransız evreleme sistemi, Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi ve

karaciğer kanseri İtalyan programı (CLIP) , Asya sistemleri; Okuda evreleme sistemi, Japonya entegre sistemi (JIS) , Tokyo skoru ve Çin Üniversitesi Prognostik İndeks (CUPI) gibi evreleme sistemleridir (432,433,434,435,436,437). Fransız evreleme sistemi hastalığı; performans durumu, serum bilirubin, alkalen fosfataz, alfa fetoprotein düzeyleri ve ultrasonda portal ven invazyonu temelinde üç aşamaya ayırır (A, B, C). Evre A (skor 0) hastaların sağkalım oranları Evre B (skor 1-5) hastalardan daha yüksek olup en kötü sağkalım oranları Evre C (skor 6 ve üzeri) hastalara aittir (432).

2.1.10.1. Okuda evreleme sistemi

Okuda evrelemesi HSK'yı tümör değişkenleri (tümör boyutu < 50 veya > 50) ve karaciğer fonksiyonlarına (asit, albumin, bilirubin) göre üç evreye ayırmıştır. Evre 1 hastalar evre 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında daha iyi bir prognoza sahip olup tedavi edilmemiş HSK hastalarında ortalama sağkalım sırasıyla 8.3 ay, 2 ay ve 0.7 ay olarak bulunmuştur (435). Bu evreleme sisteminin dezavantajı erken evreyi ayırt etmede başarısız olmasıdır. Tümör boyutu dışındaki, vasküler invazyon, ekstrahepatik yayılım ve multisentrisite gibi tümör değişkenleri dikkate alınmamaktadır (438). Japan integrated Staging (JIS), Japonya Karaciğer Kanseri araştırmaları Grubu (LCSGJ) ve Child-Pugh evrelemesinde kullanılır. Ayrıca TNM ile kombine edilerek Japonya'da yararlı bir evreleme olarak kabul edilir (436). Bir çalışmada 99 HSK hastası genel ve hastalıksız süre açısından TNM, Okuda evrelemesi, CLIP, BCLC, CUPI, JIS ve Child-Pugh sınıflamaları ile değerlendirilmiş ve Okuda evrelemesi hariç tüm evreleme sistemleri tek değişkenli analizde genel sağkalım belirlenmesinde önemli bulunmuştur. Çok değişkenli analizde, TNM ve Child-Pugh sınıflamasının genel sağkalım için daha iyi öngörü gücüne sahip olduğu gösterilmiştir (439). Okuda evreleme sistemi ile CLIP evrelemesini ve Child-Pugh skorlama sistemini karşılaştıran yeni bir çalışmada CLIP evrelemesinin Okuda evrelemesi ve Child-Pugh sınıflamasına göre daha doğru prognostik bilgi verdiği bulunmuştur. Okuda stage 1 evresi % 37 olan 5 yıllık sağkalım oranıyla karşılaştırıldığında CLIP-0 evresinde 5 yıllık sağkalım oranı % 65 bulunmuştur (440).

2.1.10.2. CLIP skörlama sistemi

CLIP evreleme sistemi hastanın portal ven trombozu ve AFP seviyeleri gibi tümör özelliklerini değerlendiren, Child-Pugh skorunu dikkate alan en güncel evreleme sistemidir. Hastalar 0 ve 6 arasında skorlanır, 0 alan hastaların prognozu 6 alanlardan daha iyidir (434). 595 hastayla yapılan bir çalışmada CLIP skörlamasının 6 ve 12 aylık sağkalımı tahmin etmede en iyi performansı gösterdiği tespit edilmiştir (437).

2.1.10.3. Barselona klasifikasyonu

BCLC evreleme sistemi erken evre (Evre A) hastaların karaciğer rezeksiyonu veya kadavradan karaciğer nakli gibi küratif tedaviler için sunulduğu tedavi temelli bir evreleme sistemidir. Evre A hastalar; performans durumu iyi olan tek <5cm nodül veya 3 tane <3 cm nodül olan hastaları kapsar ve 5 yıllık sağkalım oranları % 50-75'tir. Bu sınırları aşan hastalar, ara evre olup (Evre B), 3 yıllık sağkalım oranları % 50 civarındadır. İleri evre (Evre C) olan hastalar performans durumu kötü, vasküler invazyonun veya ekstrahepatik yayılımın olduğu tümör özelliklerini taşımaktadır, 3 yıllık sağkalım oranları % 10'un altındadır. Karaciğer nakli için uygun olmadıkça Evre D hastalar kötü prognoza sahiptir (433). Amerikan literatürlerinin çoğu BCLC sistemini kullanmakta olup bu evreleme sistemi aynı zamanda EASL ve AASLD tarafından da onaylanmıştır (427,94).

2.1.11. Doğal seyir ve prognoz

Prospektif çalışmalar birçok hepatosellüler kanserin sirotik karaciğerde premalign nodüler lezyondan kanseröz lezyona doğru olan progresif bir süreçle geliştiğini göstermektedir (441). HBV veya HCV ile infeksiyondan sonra siroza progresyon ortalama 2-4 dekatı bulmaktadır. Bundan sonra HSK için yıllık risk HBV ilişkili sirozda % 2-3, HCV ilişkili sirozda % 1-7 ve alkol ilişkili sirozda % 1'dir (442). Hepatosellüler kanser HBV infeksiyonu olan bireylerde siroz gelişmeden de yıllık olarak % 0.26-0.6 oranlarıyla görülebilir (443). Son dönemde yapılan çalışmalarda sirozu olan HCV'li hastaların interferon monoterapisiyle tedavisinin HSK riskini azalttığı gösterilmiştir, pegileinterferon ve ribavirin kombinasyonunun bu riski daha da azaltacağı beklenmektedir (444,445).

HSK'da sağkalım tahmini, altta yatan iki hastalık olan tümör ve sirozun birlikte olması nedeniyle zordur. Birçok çalışma prognozun direkt olarak kalan

hepatik fonksiyonun derecesiyle orantılı olduğunu göstermiştir, bu durum sonlanımda tümör boyutundan ziyade sirozun ana belirleyici olduğunu göstermektedir. Yeni tanı konulup tedavi edilmeyen HSK'lı hastalarda ortalama sağkalım haftalar, aylarla ifade edilebilir (446). Kötü sonlanımla ilişkili birçok faktör mevcuttur; erkek cinsiyet, ileri yaş, etyolojik ajan (HCV, HBV'den daha kötü seyreder), birden fazla risk faktörünün varlığı, nodüllerin sayısı ve ikilenme zamanı, vasküler invazyon ve uzak metastaz sayılabilir.

HSK'nın altta yatan nedene, epidemiyolojik zemine ve karaciğer disfonksiyonun şiddetine bağlı heterojen doğası, dünya genelinde kullanılan belirli bir evreleme sisteminin ortaya konmasına engel olmaktadır. Solid tümörler için yaygın olarak kullanılan TNM klasifikasyonu, altta yatan sirozun derecesini içermediği için ciddi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenden dolayı diğer evreleme sistemleri olan Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri Klasifikasyonu ve Karaciğer Kanseri İtalya skorlaması geliştirilmiştir (433).

2.1.12. Hepatosellüler karsinomada tedavi yönetimi

Sağkalım tahmini tümör yükü, karaciğer fonksiyonu, kansere bağlı semptomların varlığı ve tedavinin etkisi ile değerlendirilmektedir. Birçok teknik önerilmiştir, ancak BCLC (Barselona Klinik Karaciğer Kanseri) yaygın olarak uygulama ve araştırma için kabul edilip kullanılır olmuştur. Her bir evre için prognoz ve ilk basamak tedavi seçeneği bağlantılıdır. Vasküler invazyon olmadan soliter çok erken veya erken evre HSK (BCLC A) vakaları rezeksiyon, transplantasyon veya ablasyon tedavileri için değerlendirmeye alınmalıdır. Yayılma olmadığı ve belirtileri indüklediği sürece tümör büyüklüğü ameliyat için sınırlayıcı bir faktör değildir. BCLC B vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılımın olmadığı asemptomatik multifokal HSK hastalarını kapsamaktadır. Karaciğer fonksiyonları korunarak bu hastalarda birinci basamak tedavi TACE'dir. Bu tercih kompanse sirozu olan hastalarla sınırlı olmalıdır, dekompanse sirozu daha da şiddetlendirebilir (447).

Spontan bakteriyel peritonit, refrakter asit, hiponatremi, ensefalopati atakları gibi birçok parametre son dönem siroza işaret eder. BCLC C'ye ekstrahepatik yayılım ve/veya vasküler invazyon olanlarda dahildir ve sorafenib tedavisinden fayda görmektedirler (448). AFP yükselmesi transplantasyon için beklerken risk artışı (449) orta ve ileri evre HSK hastalarında kötü prognozla ilişkilidir (450). Keratin gibi

biyolojik doku belirteçlerinin daha agresif hastalığın belirleyicisi olabileceği tahmin edilmektedir (451). Tümör nekrozuna neden olarak, sağkalımı olumlu yönde etkileyen lokorejyonel prosedürlerin (ablasyon, KT/radyoembolizasyon) gelişimi ve ileri evre hastalarda sorafenib etkinliği eski sınırlı tedavi manzarasını değiştirmiştir (452).

Hem Avrupa hem de Amerika'da her yıl karaciğer bekleyen hasta sayısı gerçekleştirilen nakil sayısını aşmaktadır; bekleyen hastalar için ancak üç kişiden birinden daha az hastada lokorejyonel tedavi yapılabilmektedir (453). Bir HSK hastasının lokorejyonel tedavi için uygun olup olmadığını belirlemek için kriterler, dünya çapında çok heterojendir. Ancak, diğer önerilen kriterlerle karşılaştırılınca Milan kriterleri hasta seçiminde kriter olmaya devam etmektedir (454). Milan Kriterleri (MC) uygulanmasından sonra, HSK hastalarında karaciğer transplantasyonu dünya çapında artmıştır, Avrupa'da HSK hastalarının % 27'sinde LT yapılmıştır (455). Bununla birlikte, çoğu zaman MC kısıtlayıcı olarak düşünülür ve daha çok Milan kriterlerinin genişletilmiş kriterleri önerilmiştir. San Francisco Üniversitesi (UCSF)'nin önemli ölçüde MC ile örtüşen genişletilmiş kriterlerinin de en iyi ihtimalle lokorejyonel tedavi için % 5 civarında aday arttıracığı tahmin edilmektedir (456). Child-Pugh sınıflaması yaygın olarak karaciğer fonksiyonunu ve yaşam beklentisini değerlendirmek için kullanılır ve MELD skoruyla sunulur (457). MELD skoru sirozun kısa vadeli olumsuz sonuçlarını kesin olarak tahmin eder ve en ağır durumdaki hastalarda öncelikli olarak transplantasyon yapılmasına izin verir (458). Transplantasyon için beklerken hastalık ilerleyebilir ve bu tedaviyi önleyebilir. Rezeksiyon, ablasyon, transarteriyel embolizasyon ve transarteriyel radyasyon yaygın olarak nakil hastaları için köprü olarak kullanılır (454,459).

Karaciğer transplantasyonu için bekleyen hastalarda > 200 ng/mL üzerindeki AFP değerleri büyük ölçüde kötü prognozla ilişkilidir, en önemli kötü prognoz belirteci AFP değerinin ayda 15 ng/mL'nin üzerinde artmasıdır. Çok erken tümörler bir dönem boyunca durağan kalabilir ve iki katına çıkma süresi 10-20 ayı geçmeyebilir (460). Beklendiği gibi, rezeksiyon ve ablasyon tedavisi ile 5 yıllık sağkalım oranları % 60-70 (461) aralığında olup bu evrede mükemmel sağkalım sonuçları elde edilmiştir. Ablasyonun amacı BT, MR ve USG ile kontrast tutulumunun olmadığı tümörlerde tam yanıt elde etmektir (462). Radyofrekans

(RFA) řu anda birinci basamak ablasyon tekniktir (463). Etanol enjeksiyonu daha az lokal kontrol etkinliğine sahiptir (464), ancak yine de minimal rezidüel tümör dokusu varlığında veya tümör lokalizasyonu risk taşıdığı zaman tam yanıt açısından etkili olabilmektedir. Her iki tekniğin 2 cm ve daha küçük solid tümörlerdeki etkinliği benzerdir. Ablasyonla tedavi edilen 3 cm'den küçük tümörlerdeki sağkalım oranları cerrahi tedavi alanlarla yarışmaktadır. Tümör boyutu 3 cm'yi geçtikçe başarı şansı azalır, tümör boyutu 3 cm'den küçük olsa bile multifokal ise tedavi şansı azalmaktadır (465,466).

TACE (Transarteriyel kemoembolizasyon) kemoterapi enjeksiyonu ile selektif arteriyel obstrüksiyonunu birleştiren bir yöntemdir. Bazı çalışmalar BCLC B hastalarında ilk tedavi yöntemi olarak TACE önermektedir (345). TACE iskemiye neden olur ve tümör anjiogenezisi ve agregasyonunu arttırabilen vasküler endotelial büyüme faktörünün lokal ve sistemik artışı ile sonuçlanan kemoterapötik etkiye sahiptir (467,468). Buna karşılık, yanıt düzeyi göz önüne alındığında ve canlı tümör dokusunun varlığı nedeniyle TACE ile nadiren tam yanıt elde edilir (469).

Yttrium-90 (90Y) radyoembolizasyon yöntemi, HSK radyasyon tedavisinde yeni bir transarteriyel yaklaşım olup PVT (portal ven trombozu) gelişen hastalarda tümör kontrolünde etkili bulunmuştur (470). Hepatik arter infüzyon kemoterapisi vasküler invazyon, çoklu intrahepatik lezyonlar ya da her ikisinin geliştiği HSK hastalarını tedavi etmek için kullanılır olmuştur. Bu tedavi teorik olarak sistemik kemoterapiden daha etkilidir çünkü; kemoterapötik ajanların hepatik arter içine infüzyonu doğrudan hipervasküler HSK alanlarına ilaçların yüksek dozlarının verilmesine olanak sağlamaktadır. Ek olarak hepatik parankime daha az kemoterapik ilaç gidecektir. Sonuçta daha az ilaç toksisitesi ve yan etki olacaktır. Radyoembolizasyon HSK için yeni bir kavramdır. 90Y (Yttrium-90) içeren mikroküreler, hepatik arter yoluyla enjekte edilir, prekapiller alanda sıkışıp hapsolür ve seçici olarak daha yüksek doz radyasyon yayarlar. Bu mekanizma, çevresindeki normal karaciğer parankiminin maruz kalmasını sınırlar, böylece daha yüksek dozda radyasyon verilmesini sağlar (471).

Sorafenib, Raf/MEK/ERK sinyalleme yolunu hedefleyerek tümör hücresi proliferasyonunu önleyen bir oral multikinaz inhibitörüdür. Anti-anjiyogenik etkisini tirozin kinaz reseptörleri, VEGFR-2, VEGFR-3 ve PDGF- α 'yı hedefleyerek gösteren,

ileri evre HSK tedavisinde kullanılan ilk biyolojik hedef ajandır (472,473). Sorafenib, tirozin kinaz inhibitörü olup genel sağkalımı arttırır ve ileri evre HSK vakalarının tedavisinde standart haline gelmiştir. Sorafenib HSK yönetimindeki sistemik tedavi paradigmasını moleküler hedefli tedavilere kaydırmıştır (474,475). Sorafenib ilerlemiş HSK (ekstrahepatik metastaz veya vasküler invazyon varlığı) hastalarının tedavisi için onaylanmış tek moleküler hedef ajandır. Bu multikinaz inhibitörünün antianjiogenik ve antiproliferatif etkinliğiyle ortalama sağkalım süresi üzerinde olumlu etkileri olmaktadır (476,477). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen ilk randomize kontrollü çalışmada (Sorafenib HSK Değerlendirme Randomize Protokol SHARP), daha önce sistemik tedavi almamış ileri evre HSK hastaları günde iki kez 400 mg plasebo ve sorafenib alacak şekilde takip edilmiş, sorafenib alan grupta ortalama sağkalım süresi 10.7 ay iken plasebo grubunda 7.9 ay olarak bulunmuştur (474). İleri evre HSK vakalarında sorafenib veya radyoterapi ile kombine edilen transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) tedavisinin olumlu etkinliği ve güvenilirliği bildirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, Choi ve ark. ileri evre HSK hastalarında yalnız sorafenib tedavisi ile TACE ve sorafenibin birlikte kombinasyon tedavisinin etkinliği karşılaştırıldı. Kombinasyon grubunda hastalığın progresyon gösterme zamanı tek başına sorafenib tedavisi alan gruptan daha uzun bulunmuştur. Ancak sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır (478,479). Kombine TACE ve radyoterapi tedavisi portal ven trombozu olan, lokal-ileri evre HSK hastalarında alternatif bir tedavi seçeneğidir (480,481).

Karaciğer fonksiyonu rezeksiyon veya perkütan tedaviler için oldukça önemlidir. Rezeksiyon yapılan Child-Pugh sınıf A hastalar arasında sağkalımın en önemli göstergeleri; bilirubin konsantrasyonu ($<17 \mu\text{mol/L}$), portal hipertansiyon yokluğu (hepatik venöz basınç farkı $<10 \text{ mm Hg}$) ve indosiyanin yeşili klirensinin 15 dakikada % 20'nin altında olmasıdır (482,483).

Risk popülasyonunda tarama programlarının yaygın olarak kullanılmasına rağmen HSK vakalarının yarısından fazlasına tanı konulmasında geç kalınmaktadır ve hastaların % 30'undan azında cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ya da radyofrekans ablasyon gibi küratif tedaviler mümkün olmaktadır. Çoğu HSK hastası tanı anında unrezektabldır (355,484).

2.1.12.1. Cerrahi tedavi

2.1.12.1.1. Cerrahi rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon HSK hastalarının küçük bir kısmını oluşturan tek nodüllü, karaciğer fonksiyonları iyi olan ve altta yatan sirozu olmayan vakalarda kısmi bir tedavi seçeneğidir. Sirozlu hastalarda cerrahi rezeksiyonun karaciğer dekompanseasyonu riski vardır. Kompanse siroz, Child-Pugh sınıf A hastalar, cerrahi rezeksiyon için ideal aday olarak kabul edilir. Sirozlu hastalarda portal hipertansiyon EASL/AASLD klavuzlarına göre cerrahi rezeksiyon için göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilir (485,486). Hepatik venöz basınç gradiyentinin (HVPG) ≥ 10 mmHg olduğuna dayalı portal hipertansiyon varlığı, postoperatif karaciğer dekompanseasyonu ve kötü uzun dönem sonuçları belirleyicisidirler (94,487). Cerrahi sonuçlar sadece portal hipertansiyon varlığına bağlı değildir, aynı zamanda karaciğer fonksiyonu, segmental rezeksiyon büyüklüğü ve kalan karaciğer hacmine bağlıdır (488,489).

Santambrogio ve ark. tarafından yapılan son çalışma, tek başına klinik portal hipertansiyon varlığı karaciğer rezeksiyonu yapılan sirozlu hastaların ameliyat sonrası seyrini etkileyen bir parametre olmadığını bildirdi. Portal hipertansiyonu bulunmayan veya klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon olan ama korunmuş karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh A sınıfı) bulunan hastalara da hepatik dekompanseasyon olmadan uzun süreli sağkalım oranlarıyla rezeksiyon yapılabilir (490).

Cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların yaklaşık % 70’inde beş yıllık sağkalım söz konusudur fakat nüks riski yüksektir. Nüks oranı, vasküler invazyon olmadan HSK hastalarının % 30’unda bulunan mikroskopik vasküler invazyon varlığı ile ilişkilidir (491,492).

Hepatik hastalık derecesinin değerlendirilmesi; tümörlerin konumu, büyüklüğü ve sayısı, major vasküler yapılar yakınlıkları, periferik konumda veya karaciğer merkezinin derininde olması rezektabiliteyi etkiler. İlk rezeksiyon sonrası rezidüel hacim görüntüleme yöntemleriyle hesaplanmalıdır. Normal karaciğerde % 20’den az rezidüel doku miktarı kabul edilebilir miktardır, ancak fibrozisin olduğu sirozlu hastalarda daha yüksek miktarda rezidüel doku gereklidir. Child A hastalar major hepatektomiye belki dayanabilir ancak Child B hastalara sadece küçük

rezeksiyonlar güvenle uygulanabilir. Tümör boyutu tek başına güvenli rezeksiyonlar için caydırıcı olmayabilir. 10 cm'den büyük tümörlerde beş yıllık sağkalım oranlarının % 45'den fazla olduğu bildirilmiştir (493). Majör vasküler ya da bilier invazyon cerrahi için kontrendikasyon olabilir, ancak rezeke edilecek karaciğer segmenti içindeki portal venin tutulumu ya da trombozu kontrendikasyon değildir (494). % 80-100 gibi kötü prognoz ve nüks oranları olan multinodüler tümörlerin 5 yıllık sağkalım oranları % 30 civarındadır. Transplantasyon mümkün değilse bunlar sadece rezeke edilebilir (495,496).

HSK için ilk laparoskopik rezeksiyon, 1992 yılında yapılmıştır, daha sonra Paris'te Daniel Cherqui 30 majör karaciğer rezeksiyonu yapılan hasta dizisi yayınlamıştır. 2010 yılında ilk, tek insizyon laparoskopik rezeksiyon yapılmıştır (497). Rezeksiyon, primer tedavi olarak kullanılmaktadır, nüks ve/veya karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda kurtarma tedavisi amacıyla da yapılabilmektedir. Rezeksiyon patolojisine dayalı yüksek nüks riski olan hastalarda transplantasyon yapılabilir (498). Daha önceki çalışmalarda birincil nakil ile karşılaştırıldığında ikincil transplantasyon sonrası ölüm oranlarının arttığı açıklanmıştır (% 2.1-26.8), yeni çalışmalarda da bu desteklenmiştir (499).

Rezeksiyonun başlıca avantajı dokunun dikkatli bir patolojik çalışma için kullanılabilir olması, bu şekilde tümör invazyonunun değerlendirilmesi ve sonuçta transplantasyon sonrası uzun dönem sonuçlarının ön görülmesine olanak sağlamasıdır. Sirotik hastalarda, karaciğer rezeksiyonu Erken evre (BCLC 0 ve A) HSK hastalarında hastanın performans durumu iyiye ve portal hipertansiyon şiddetli değilse lezyonun tek olması koşuluyla etkili ve güvenlidir. Karaciğer nakli için uygun olmayan multifokal tümörlerde ve hafif portal hipertansiyonda karaciğer rezeksiyonu, gerçekleştirilebilir ancak diğer lokorejyonel tedavilerle prospektif karşılaştırma gerektirir. Bu durumda % 5'den az mortalite ve % 50-60 sağkalım oranlarıyla yapılabilmektedir (500). Cerrahi sonrası iki yıl içinde erken tümör nüksü lokal invazyon ve intrahepatik metastaz nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda ameliyat sonrası nüks oranını düşürmede adjuvan tedavilerin faydası gösterilmiştir (501,502).

2.1.12.1.2. Karaciğer nakli

Child-Turcotte-Pugh sistemi hala standart bir yöntemdir. Genel olarak, CTP B veya C hastaları herhangi bir büyük rezeksiyon için aday olamayıp, bu hastalar için karaciğer transplantasyonu gibi alternatif tedaviler aramak gerekir (503,504). Buna ek olarak, HSK şüphesi olan, karaciğer nakli için öncelikli hastaları belirlemek için biyopsi gerekmeden klinik ölçütler geliştirilmiştir (235).

Milan kriterleri içinde karaciğer nakli yapılan hastalar düşük nüks ve mükemmel sağkalım oranlarına sahiptir. Son yıllarda, Milan kriterleri içinde HSK için öncelikli olmasına rağmen, nakil için bekleme süresi giderek artmıştır ve bu bekleme tümörün ilerlemesi ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla nakil bekleyen hastalarda HSK tedavisi rutin haline gelmiştir. Öncelikle tümör ilerlemesini önlemek, tedaviden ayrılma oranını azaltmak ve transplantasyon sonrası HSK nüksünü azaltmak için bir çaba gösterilmektedir. Milan Kriterleri; tedavi dışı bırakılma riski, bekleme süresi ve başlangıç tümör özellikleri ile ilişkilidir. Başlangıçta soliter <2 cm tümörle başvuran vakalarda hastalığın ilerleme riski düşüktür ve > 2 cm tümörlerde bekleme listesinde öncelik verilir. Tek >3 cm veya 2-3 nodül olan HSK vakalarında 6 ay ve 12 aylık tedavi dışı bırakılma oranları % 12-56 iken bu oran soliter <3 cm nodül için % 0-10 olarak hesaplanmıştır (505).

2.1.12.2. Cerrahi dışı tedavi modaliteleri

2.1.12.2.1. Lokal ablasyon

Cerrahi rezeksiyon şu anda en iyileştirici strateji olarak kabul edilir, ancak son on yılda oldukça tatmin edici sonuçlar lokal ablasyon tedavileri ile elde edilmiştir. RFA şu anda en etkili lokal ablasyon tedavisi olarak kabul edilir. Genişletilebilir uçlu veya soğuk uclu elektrotların kullanılmaya başlanması RFA tekniğinde önemli bir gelişme olmuştur (506). Tek, 2 cm'den küçük nodül olarak tanımlanan küçük HSK, kür oranı en yüksek ve en erken saptanabilen klinik evre olarak kabul edilir (507,508,509). Sadece biyolojik özelliklerine göre değil ayrıca rezeksiyon sonrası uzun vadeli olumlu sonuçlarına göre de bu şekilde karakterize edilir (447). RFA ile yerel ablasyon, cerrahi için uygun olmayan çok erken ve erken evre (BCLC 0-A) tümörleri olan hastalar için standart olarak kabul edilir. RFA ile tedavi edilen hastalarda en iyi sonuçlar tümör çapının <2 cm olduğu olgularda bildirilmiş olup, 5 yıllık sağkalım oranı % 40-70 arasında olmuştur. RFA ile yapılan

bir kohort çalışmasında tümör çapının 2 cm'den küçük olduğu olguların % 90'ında tam ablasyon olduğu, lokal rekürrens % 1'den az olduğu gösterilmiştir (507). Randomize kontrollü bir çalışmada hastalar tedavi sonrası 5 yıl boyunca Milan kriterlerine göre takip edilmiş ve cerrahi tedavi, RFA'ya üstün bulunmuştur. Başka bir çalışmada soliter 4 cm'e kadar olan tümörlerin tedavisinde cerrahi ve RFA arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (510). RFA cerrahi rezeksiyona göre daha az invaziv, daha ucuz, daha az komplikasyonlu olup hastanede yatış süresi daha kısadır. Tümör çapının 3-5 cm arasında olduğu hastalarda tek başına RFA tedavisinin başarı oranı düşer. Bu gibi durumlarda, TACE ile kombinasyon yapılabilir. Son zamanlarda, orta boyuttaki tümörlerin (3.1-5.0 cm) tedavisinde TACE ile RFA kombine tedavilerinin etkinliğini değerlendiren randomize klinik çalışmalar yayınlanmıştır. Lokal tümör progresyon oranı TACE ve RFA kombine tedavisinde tek başına RFA yapılan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktür (% 6 -% 39) (511). RFA küçük HSK tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmelidir. RFA yaklaşık 4 cm nekrotik alan oluşturabilmektedir, bu yüzden 3 cm veya daha küçük tümörlerde etkili olabilmektedir (512). Birçok çalışmada (513,514) perkütan radyofekans ablasyon tedavisinin hepatik rezeksiyon için kontrendikasyon yokken bile; tek, küçük tümörlü (2 cm) HSK hastalarında tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğine dair kanıtlar sunulmuştur (447,507).

Laparoskopik ablasyon tedavileri son birkaç yıl içinde geliştirilmiş olup, diğer işlemler için uygun olmayan hastalarda bir alternatif seçenek olarak öne sürülmüştür (515,516). Bu tedaviler intraoperatif ultrason ile tümör evresinde iyileşme sağlar ve tümör büyüklüğünün incelenmesine olanak sağlar (517). Buna ek olarak, son çalışmalar laparoskopik yaklaşımın subkapsüler lezyonlar, safra kesesi ve diğer organ yapılarına yakın bulunan lezyonlar veya perkütan tedavi için uygun lokalizasyonda bulunmayan lezyonlar için güvenli bir tedavi sağladığını kanıtlamıştır (515,516,518,519). Hiçbir tutarlı çalışma olmamasına rağmen, laparoskopik yaklaşım eşzamanlı şiddetli ko-morbiditesi olan veya karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş olan hastalar için makul bir alternatif olarak tavsiye edilmiştir (516,520). Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde rezeksiyonun perkütan termal ablasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir uzun dönem sağkalım oranı ve daha düşük nüks oranı sağladığı gösterilmesine rağmen, BCLC tedavi algoritmasında ilk basamak

tedavi seçeneği olarak önerilen RFA, cerrahi yaklaşımın yetersiz olduğu veya kontrendike olduğu durumlarda tercih edilmelidir (447,507). Bir çalışmada küçük HSK hastalarında, perkütan RFA tedavisinin uygun olmadığı vakalarda, rezeksiyon tedavisinin laparoskopik ablasyon tedavisi (LAT) ile karşılaştırıldığında daha yüksek sağkalım ve daha düşük nüks oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (472). Bu çalışmada karaciğer rezeksiyonu için en uygun adaylar minimal cerrahi rezeksiyon olanağı, maksimal parankim korunması ve lezyonun radikal biçimde çıkarılmasına olanak sağlayan tek periferik lezyonu olanlar olmuştur (521,522).

2.1.12.2.2. Transarteriyel tedavi

TACE yanıtının değerlendirilmesi tedavinin etkilerini ölçmek ve prognozu izlemek için önemlidir. Solid tümörlerin tedavisini değerlendirmede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) tedaviye yanıt olarak tek boyutlu ve iki boyutlu tümör ölçümlerini değerlendirir (523,524). TACE şu anda orta evre HSK hastalarında standart bir tedavi olarak kabul edilir, kompanse karaciğer fonksiyonu olan (Child B) tek büyük nodül <5cm veya multifokal ancak vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım bulgusunun olmadığı kanıtlanan HSK vakaları, TACE tedavisi için adaydırlar. Orta evre HSK hastalarında standart tedavi olarak TACE önerilmesi destek tedavileri ile karşılaştırıldığında elde edilen sağkalım oranlarına dayandırılmaktadır (525).

Llovet ve ark. en iyi destek tedavisi ve TACE tedavisini karşılaştıran, altı randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde; altı çalışmadan sadece iki tanesinde 2 yıllık sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme olduğu tespit edilmiştir (526,527). TACE ile hastaların % 15-62'sinde kısmi yanıt elde edildiği, tümör progresyonunu geciktirdiği ve ortalama sağkalımın 16-20 ay olduğu bildirilmiştir (345).

TACE ile ilişkili komplikasyon riski non-selektif embolizasyon gerektiren portal ven trombozu ve kötü rezidüel karaciğer fonksiyonu olan daha geniş kapsamlı vakalarda daha yüksektir. Child-pugh sınıf C ve bazı Child-pugh sınıf B hastalar TACE dışında tutulmalıdır. Literatürde bildirilen çalışmalarda, MELD skoru hastaları seçmek için kullanılmamıştır. Total bilirubin > 3 mg/dL olan hastalar tedavi dışı bırakılmaktadır. TACE'in faydaları tedaviye bağlı karaciğer yetmezliği riski ile dengeli olmalıdır. İdeal TACE prosedürü, en az sistemik maruziyet ile birlikte

tümörde kemoterapötik ilacın maksimum ve sürekli konsantrasyonuna izin vermesidir (528,529).

2.1.12.3. Sistemik tedavi

İrinotekan, gemesitabin ve doksorubisin gibi tek ajan içeren sistemik sitotoksik kemoterapi rejimlerinin kullanılması geçmişte çok düşük yanıt oranları sağlamıştır (473). Sitotoksik kemoteropatik ajanların kullanıldığı kombine kemoterapi rejimleri ile % 0-40 arasında değişen oranlarda ve sınırlı klinik etkinlikle daha iyi sayılabilecek sonuçlar elde edilmiştir (530). Tek başına doksorubisin; sisplatin, interferon, doksorubisin ve 5-fluorourasil kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; yanıtta iyileşme olmasına rağmen (doksorubisin % 10, kombinasyon tedavisi % 21) genel sağkalımda iyileşme olmamıştır (531).

3. MATERYAL-METOD

Bu çalışmaya 2000-2015 yılları arasında hepatosellüler kanser tanısı ile Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran hastalar alındı. Hastaların demografik verileri alınarak, dosyaları retrospektif ve prospektif olarak tarandı. Çalışmamızda 377 hastanın kayıtları değerlendirilmiştir. HSK tanısı, USG, BT, MR gibi görüntüleme tekniklerine, AFP düzeylerine ve biyopsi ve/veya cerrahi numuneden histolojik incelemeye dayandırıldı. HSK tanısı uluslararası kabul görmüş histolojik veya non-invazif kriterlere göre (EASL, AASLD) konuldu (427,94).

Karaciğer sirozu tanısı belirli kriterlere göre kondu. Bu kriterler; serum albumin düzeyinin 3 g/dl'nin altında olması, serum bilirubin düzeyinin 4 mg/dl'nin üzerinde olması, protrombin zamanının 3 sn'den uzun olması, trombosit sayısının 150000 K/uL'nin altında olması, histolojik veya radyolojik olarak karaciğer sirozu bulgularının olmasıydı. Dekompanse karaciğer sirozlu hastalar ise asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati öyküsü olan hastalar olarak belirlendi.

12 saatlik açlık sonrası hastaların biyokimyasal, hematolojik, hormonal ve serolojik parametreleri için kan örnekleri alındı. Örnekler bekletilmeden; AFP, ALT, AST, ALP, GGT, kreatinin, albumin, total bilirubin, hemogram, ferritin, sedimentasyon, PTZ-INR değerleri çalışıldı.

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG ve anti-HCV incelemeleri hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarında MakroEIA yöntemi ile Roche firmasının Cobas e 601 cihazında (ELECSYS 2010, Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany) Roche firmasının orijinal kitleri ile çalışıldı. Anti-HDV total düzeyi, Grifols markasının Triturus modeli ile mikroelisa yöntemi ile çalışıldı.

HBV DNA düzeyi COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Test yöntemi ile çalışıldı (v2.0 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany). Testin alt sınırı; 20 IU/ml, lineer aralığı; $20 - 1.7 \times 10^8$ IU/ml idi. (1 IU/ml = 5.82 kopya/ml).

HDV RNA Roche firmasının Light Cycler 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Germany) cihazında real time RT-PCR yöntemi ile çalışıldı. Testin alt sınırı; 400 kopya/ml, lineer aralığı; $400 - 4 \times 10^7$ kopya/ml idi.

HCV RNA düzeyi COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test yöntemi ile çalışıldı (v2.0 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany). Testin alt sınırı; 15 IU/ml, lineer aralığı; $15 - 6.9 \times 10^7$ IU/ml idi (1 IU/ml = 2.7 kopya/ml).

Tam kan: EDTA'lı tüpte CELL-DYN 3700 cihazında (Abbott- Amerika) otomatik optik lazer empedans sistemiyle 3 sayımın ortalaması alınarak çalışıldı.

ALT, AST, ALP, GGT, kreatinin, albumin, total bilirubin: Jelli biyokimya tüpünde Architect C 16000 cihazında (Amerika) enzimatik yöntemle çalışıldı.

Ferritin: Jelli biyokimya tüpünde Cobase 601 kiti (Roche-Amerika) ve elektrokemoilüminesans test yöntemiyle çalışıldı.

AFP: Jelli biyokimya tüpünde İmmulite 2000 kiti (SIEMENS-Almanya) immünassay tekniğiyle çalışıldı.

Sedimentasyon: Sedimentasyon tüpünde Greiner Bio-One cihazında (İzmir-Türkiye) çalışıldı.

Hastalara görüntülemeye ön tanı yazılarak, kör araştırmacı tarafından **USG, BT** ve/veya **MRG** çekildi.

USG (Ultrasonografi): 3.75-7.0 problu TOSHIBA (Japonya) SSH-140A USG cihazıyla,

BT (Bilgisayarlı Tomografi): 64 dedektörlü multislice PHILIPS (Hollanda) marka BT cihazı

MR (Manyetik Rezonans): Achieva 1.5T X series PHILIPS (Hollanda) marka MR cihazıyla çekildi.

Tüm hastalar için demografik bilgiler, klinik özellikler, başlangıç aşamasındaki klinik prezentasyon, arka plandaki karaciğer hastalığının şiddeti, karaciğer hastalığının etyolojisi, viral profiller, karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları, biyokimyasal ve hematolojik veriler elde edildi. Karaciğer hastalığının şiddeti CTP (Child-Turcotte-Pugh) ve MELD (Model for End Stage Liver Disease) skoruna göre değerlendirildi (532). Tüm hastalara gerektiğinde USG, BT ve/veya MR çekildi. Görüntülemeye tümörün özellikleri (uninodüler, multinodüler ya da diffüz pattern) değerlendirildi. Hastaların aldıkları ve alacakları tedavi türleri belgelendi. İstatistiksel incelemeler; veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18 yazılım programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildikten sonra testler bu program üzerinde yapıldı. Sayısal parametreler için Student's t-test ve Mann-Wittney U testi, sayısal olmayan parametreler için ki-kare testi uygulandı. P değeri < 0.05 olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri

Tüm hastaların epidemiyolojik özellikleri Tablo 1 ve 2’de özetlenmiştir. HSK tanısı konan 377 hasta çalışmaya alındı. Hastalar etyolojik faktörlere bağlı olarak dört gruba ayrıldı. Grup A; 218 HBV’ye bağlı HSK, grup B; 59 HDV’ye bağlı HSK, grup C; 31 HCV’ye bağlı HSK, grup D; 69 non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarından oluşmaktaydı. HSK vakalarının % 57.8’i HBV’ye, % 15.6’sı HDV’ye, % 8.2’si HCV’ye, % 18.3’ü non-viral nedenlere bağlı olduğu saptandı (Tablo 1). Tüm hastaların yaş ortalaması 58.70±12.50 yılı. HBV’ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 59.31±11.98, HDV’ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 53.39±10.75, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması 58.28±14.67, HCV’ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması ise 65.42±10.05 yıl olup diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.001).

Tüm hastaların 310’u erkek, 67’si kadın hasta olup, erkekler tüm hastaların % 82.2’sini oluşturmaktaydı. HBV’ye bağlı HSK hastalarında erkek hasta oranı % 86.2, HDV’ye bağlı HSK hastalarında % 78.0, HCV’ye bağlı HSK hastalarında % 87.1, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarında erkek hasta oranı % 71 olup en düşük erkek/kadın oranı bu grupta görüldü (p=0.002).

Tüm hastaların % 52.5’i sigara kullanırken, HDV’ye bağlı HSK hastalarının % 52’si, HCV’ye bağlı HSK hastalarının % 63.3’ü, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının % 50.7’si sigara kullanmaktaydı. HBV’ye bağlı HSK hastalarında ise bu oran % 67.2 olup anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.05).

Tablo 1: Tüm hastaların epidemiyolojik özellikleri

	Değerler
Yaş (yıl, ortalama)	58.70±12.50
Cinsiyet (erkek, %)	310 (% 82.2)
HBV’li hasta sayısı	218 (% 57.8)
HDV’li hasta sayısı	59 (% 15.6)
HCV’li hasta sayısı	31 (% 8.2)
Non-viral hasta sayısı	69 (% 18.3)
Kent/kırsal (kent, %)	275 (% 72.9)
Eğitim seviyesi, düşük/ yüksek (ilkokul ve altı, %)	255 (% 67.6)
Ailede hepatit öyküsü (Var/yok)	78 (% 20.7)
Ailede HSK öyküsü (Var/yok)	20 (% 5.3)
Diyabet öyküsü (Var/yok)	75 (% 19.9)
Sigara kullanımı (Var/yok)	198 (% 52.5)
Alkol kullanımı (Var/yok)	17 (% 4.5)

Tablo 2: Gruplar arası epidemiyolojik özelliklerin karşılaştırılması

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Yaş (yıl)	59.31±11.98	53.39±10.75	65.42±10.05	58.28±14.67	P=0.001
Cinsiyet (erkek, %)	% 86.2	% 78.0	% 87.1	% 71.0	P=0.002
Kent/kırsal (kent, %)	% 73.7	% 82.1	% 74.2	% 75.4	P=0.63
Eğitim seviyesi, düşük/yüksek (ilkokul ve altı %)	% 77.1	% 75.0	% 83.9	% 85.5	P=0.37
Ailede hepatit öyküsü (Var/yok)	% 29.8	% 33.3	% 13.3	% 22.2	P=0.21
Ailede HSK öyküsü (Var/yok)	% 7.3	% 9.8	% 0.0	% 3.4	P=0.24
Diyabet öyküsü (Var/yok)	% 20.1	% 16.9	% 33.3	% 18.2	P=0.29
Sigara (Var/yok)	% 67.2	% 52.0	% 63.3	% 50.7	P=0.05
Alkol (Var/yok)	% 6.2	% 4.0	% 6.7	% 3.0	P=0.73

4.2.Klinik Özellikler

Tüm hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Hastaların ortalama bilinen enfeksiyon süresi 9.38±9.08 yıldır, HBV'ye bağlı HSK hastalarında 6.86±5.94, HDV'ye bağlı HSK hastalarında 8.39±10.31, bu süre HCV enfeksiyonuna bağlı HSK hastalarında ise 10.67±8.12 yıl olup, diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.04).

Hastaların % 23.6'sı antiviral tedavi almaktayken, HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 32.6'sı, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 16.7'si, HDV'ye bağlı HSK hastalarının ise % 51'i antiviral tedavi almış olup diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.005).

HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 89.7'sinde, HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 93.1'inde, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 90.3'ünde siroz bulunmaktaydı. Non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının % 73.9'unda siroz mevcut olup, anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0.002).

HBV'ye bağlı hastaların ortalama MELD skoru 13.01±5.33, HDV'ye bağlı hastaların 13.08±4.98, HCV'ye bağlı hastaların 12.00±3.43, non-viral nedenlere bağlı hastaların ise MELD skoru 10.91±4.35 olup anlamlı olarak daha düşük bulundu

(p=0.01). HBV'ye bağı hastaların ortalama Child-Pugh skoru 7.99 ± 2.04 , non-viral nedenlere bağı hastaların Child-Pugh skoru 7.28 ± 1.58 , HDV'ye bağı hastaların 8.24 ± 2.06 , HCV'ye bağı hastaların 8.23 ± 2.20 olup, HCV ve HDV grubunda, ortalama Child-Pugh skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.02).

Tablo 3: Tüm hastaların klinik özellikleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
İnfeksiyon süresi (yıl)	6.86 ± 5.94	8.39 ± 10.31	10.67 ± 8.12	-	P=0.04
Anti-viral tedavi alımı (Var/yok)	% 32.6	% 51.0	% 16.7	-	P=0.005
Siroz varlığı (Var/yok)	% 89.7	% 93.1	% 90.3	% 73.9	P=0.002
Portal ven trombozu (Var/yok)	% 35.9	% 30.8	% 35.5	% 29.4	P=0.75
MELD, skor	13.01 ± 5.33	13.08 ± 4.98	12.00 ± 3.43	10.91 ± 4.35	P=0.01
Child-Pugh, skor	7.99 ± 2.04	8.24 ± 2.06	8.23 ± 2.20	7.28 ± 1.58	P=0.02

4.3. Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler

Tüm hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametreleri Tablo 4'te özetlenmiştir. HBV'ye bağı hastaların ortalama ALT düzeyi 78.54 ± 67.26 U/L, HCV'ye bağı hastaların 67.03 ± 43.36 U/L, non-viral nedenlere bağı hastaların ALT düzeyleri 59.62 ± 57.13 U/L, HDV'ye bağı HSK tanılı hastaların ise 108.39 ± 136.61 U/L olup, ALT düzeyleri açısından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.005). HBV'ye bağı hastaların ortalama ALP düzeyi 219.01 ± 180.01 U/L, HDV'ye bağı hastaların 168.24 ± 102.13 U/L, HCV'ye bağı hastaların 168.24 ± 102.13 U/L, non-viral nedenlere bağı HSK tanılı hastaların ise ortalama ALP düzeyleri 280.42 ± 315.43 U/L olup ALP düzeyleri açısından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.02). HBV'ye bağı hastaların ortalama GGT düzeyi 186.05 ± 153.59 U/L, HDV'ye bağı hastaların 168.68 ± 182.53 U/L, HCV'ye bağı hastaların 218.61 ± 196.94 U/L, non-viral nedenlere bağı HSK tanılı hastaların ortalama GGT düzeyleri ise 257.36 ± 254.88 U/L olup, ortalama GGT düzeyleri açısından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.02).

HBV'ye bağı hastaların ortalama AFP değeri 2600.28 ± 6652.17 ng/ml, HDV'ye bağı hastaların 209.88 ± 311.76 ng/ml, HCV'ye bağı hastaların 421.96 ± 462.99 ng/ml, non-viral nedenlere bağı hastaların 1571.46 ± 3469.82 ng/ml

olup, HBV'ye bağı hastaların ortalama AFP değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.008).

Tablo 4: Hastaların hematolojik ve biyokimyasal testleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	12.43±2.17	12.58±2.29	11.97±2.03	11.84±2.30	P=0.14
Trombosit (K/uL)	184318.76±202451.47	141547.46±85712.87	158901.94±91756.27	229055.07±138789.59	P=0.03
Ferritin (ng/ml)	279.14±292.00	304.47±438.40	202.48±214.41	210.41±230.65	P=0.34
PTZ, INR	1.37±0.28	1.37±0.25	1.29±0.23	1.23±0.22	P=0.001
Sedimentasyon hızı	34.48±24.72	33.86±30.73	31.97±21.30	41.48±28.01	P=0.23
ALT (U/L)	78.54±67.26	108.39±136.61	67.03±43.36	59.62±57.13	P=0.005
AST (U/L)	125.90±125.60	127.31±144.39	80.48±41.51	100.22±117.00	P=0.13
ALP (U/L)	219.01±180.01	168.24±102.13	210.03±179.03	280.42±315.43	P=0.02
GGT (U/L)	186.05±153.59	168.68±182.53	218.61±196.94	257.36±254.88	P=0.02
Albumin (g/dl)	2.72±0.71	2.90±0.78	2.77±0.75	2.97±0.66	P=0.07
Total bilirubin (mg/dl)	3.04±4.35	2.27±2.17	2.13±2.02	2.12±4.12	P=0.20
Kreatinin (mg/dl)	0.92±0.57	0.93±0.50	0.85±0.27	0.87±0.31	P=0.80
AFP (ng/ml)	2600.28±6652.17	209.88±311.76	421.96±462.99	1571.46±3469.82	P=0.008

4.4. Serolojik ve Virolojik Parametreler

Tüm hastaların serolojik ve virolojik parametreleri Tablo 5 ve 6'da özetlenmiştir. HBV hastalarından iki hastada okült HBV'yle uyumlu olarak HBsAg (-), anti-HBs (+) ve HBV DNA (+) olarak saptandı. HBV'ye bağı hastaların % 13'ünde, HDV'ye bağı hastaların % 13.6'sında HBeAg pozitifliği saptandı. HBV'ye bağı hastaların % 78.4'ünde, HDV'ye bağı hastaların % 78'inde anti-HBe

pozitifliği saptandı. HBV'ye bağlı hastaların % 84.1'inde, HDV'ye bağlı hastaların % 91.5'inde, Anti-HBc IgG pozitifliği. HBV ve HDV grupları arasında; HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgG pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı.

HBV'ye bağlı HSK hastalarında ortalama HBV DNA, Log10 kopya/ml düzeyleri 4.31 ± 2.23 olarak tespit edildi. HBV hastalarının % 78'inde HBV DNA pozitifliği saptandı (Tablo 5). HDV'ye bağlı HSK hastalarında ortalama HDV RNA, Log10 kopya/ml düzeyi 3.06 ± 0.97 idi ve hastaların % 26.5'inde HDV RNA pozitifliği saptandı. HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 64.4'ünde HBV DNA pozitifliği saptandı. Ortalama HBV DNA, Log10 kopya/ml düzeyleri 2.92 ± 1.12 olarak bulundu.

HCV'ye bağlı HSK hastalarında ortalama HCV RNA, Log10 kopya/ml düzeyi 5.51 ± 1.53 idi ve hastaların % 95'inde HCV RNA pozitifliği saptandı. Gruplar arasında aktif viral replikasyon oranı açısından, HCV'ye bağlı HSK hastalarında aktif viral replikasyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.01$).

Tablo 5: Hastaların serolojik ve virolojik testleri

	HBV	HDV	P değeri
HBsAg pozitifliği, n (%)	216 (% 99.1)	59 (% 100)	P=0.61
Anti-HBs pozitifliği, n (%)	9 (% 4.1)	2 (% 3.4)	P=0.57
HbeAg pozitifliği, n (%)	27 (% 13.0)	8 (% 13.6)	P=0.52
Anti-HBe pozitifliği, n (%)	163 (% 78.4)	46 (% 78.0)	P=0.53
Anti-HBc IgG pozitifliği, n (%)	175 (% 84.1)	54 (% 91.5)	P=0.10
HBV DNA, pozitifliği, n (%)	83 (% 78.0)	25 (% 64.4)	P=0.03
HBV DNA, Log10 kopya/ml (ortalama)	4.31 ± 2.23	2.92 ± 1.12	P=0.001

Tablo 6: Hastaların serolojik ve virolojik testleri

	HBV DNA pozitifliği n/%	HDV RNA pozitifliği n/%	HCV RNA pozitifliği n/%	P değeri
Aktif viral replikasyon oranı, n/%	83 (% 78.0)	25 (% 26.5)	19 (% 95.0)	P=0.05
Viral replikasyon düzeyi (Log10 kopya/ml (ortalama))	4.31 ± 2.23 Log10 kopya/ml (ortalama)	3.06 ± 0.97 Log10 kopya/ml (ortalama)	5.51 ± 1.53 Log10 kopya/ml (ortalama)	P=0.001

4.5. Tümör Özellikleri

Tüm hastaların tümör özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir. HBV’ye bağlı HSK hastalarının % 52.4’ünde, HCV’ye bağlı HSK hastalarının % 41.9’unda, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının % 46.4’ünde sadece sağ lob tutulumu vardı, bu oran HDV’ye bağlı HSK hastalarında % 71.4 olup anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.01). HBV’ye bağlı HSK hastalarının % 34.6’sında, HCV’ye bağlı HSK hastalarının % 48.4’ünde, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının % 40.6’sında bi-lobüle tutulum mevcuttu, bu oran HDV’ye bağlı HSK hastalarında % 18.6 olup, anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.01).

HBV’ye bağlı HSK hastalarında maksimum tümör çapı (cm) 6.85 ± 6.94 , HDV’ye bağlı HSK hastalarında 5.28 ± 3.54 , HCV’ye bağlı HSK hastalarında 5.39 ± 2.99 , non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarında 6.6 ± 3.65 cm olup, maksimum tümör çapı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

HBV’ye bağlı HSK hastalarının % 18.1’ine, HDV’ye bağlı HSK hastalarının % 11.9’una, non-viral sebeplere bağlı HSK hastalarının % 26.1’ine biyopsiyle tanı konuldu, bu oran HCV’ye bağlı HSK hastalarında % 6.5 olup anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.05).

Tablo 7: Tüm hastaların tümör özellikleri

	HBV (n=218)	HDV (n=59)	HCV (n=31)	Non-viral (n=69)	P değeri
Sadece sağ lob tutulumu (Var/yok)	% 52.4	% 71.4	% 41.9	% 46.4	P=0.01
Sadece sol lob tutulumu (Var/yok)	% 12.7	% 8.9	% 9.7	% 13	P=0.84
Bi-lobüle tutulum (Var/yok)	% 34.6	% 18.6	% 48.4	% 40.6	P=0.01
Uninodüler tutulum (Var/yok)	% 42.5	% 48.2	% 41.9	% 42.0	P=0.87
Multinodüler tutulum (Var/yok)	% 57.0	% 49.2	% 58.1	% 58.0	P=0.71
Maksimum tümör çapı (cm)	6.85 ± 6.94	5.28 ± 3.54	5.39 ± 2.99	6.6 ± 3.65	P=0.20
Biyopsisiz tanı (Var/yok)	% 81.9	% 88.1	% 93.5	% 72.5	P=0.03
Biyopsili tanı (Var/yok)	% 18.1	% 11.9	% 6.5	% 26.1	P=0.05

4.6. Tedavi Modaliteleri

Hastalarda uygulanan tedavi modaliteleri Tablo 8’de özetlenmiştir. HBV’ye bağlı HSK hastalarından 11 hastaya transplantasyon, 11 hastaya cerrahi rezeksiyon, 10 hastaya radyofrekans ablasyon, 21 hastaya TACE, 51 hastaya sistemik kemoterapi, 98 hastaya destek tedavisi uygulandı. 123 hasta ex olmuş olup, ortalama sağkalım 10.60 ± 12.85 ay olarak bulundu.

HDV’ye bağlı HSK hastalarından 7 hastaya transplantasyon, 3 hastaya cerrahi rezeksiyon, 4 hastaya radyofrekans ablasyon, 8 hastaya TACE, 8 hastaya sistemik kemoterapi, 28 hastaya destek tedavisi uygulandı. 25 hasta ex olmuş olup, ortalama sağkalım 13.12 ± 10.45 ay olarak bulundu.

HCV’ye bağlı HSK hastalarından 1 hastaya transplantasyon, 1 hastaya radyofrekans ablasyon, 6 hastaya TACE, 4 hastaya sistemik kemoterapi, 20 hastaya destek tedavisi uygulandı. 17 hasta ex olmuş olup, ortalama sağkalım 7.88 ± 9.88 ay olarak bulundu.

Non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarından 4 hastaya transplantasyon, 6 hastaya cerrahi rezeksiyon, 1 hastaya radyofrekans ablasyon, 4 hastaya TACE, 19 hastaya sistemik kemoterapi, 32 hastaya destek tedavisi uygulandı. 41 hasta ex olmuş olup, ortalama sağkalım 9.27 ± 10.75 ay olarak bulundu. Gruplar arasında uygulanan tedavi modaliteleri ve ortalama sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 8: Hastalarda uygulanan tedavi modaliteleri

	HBV	HDV	HCV	Non-viral	P değeri
Transplantasyon, n	11	7	1	4	P= 0.22
Cerrahi rezeksiyon, n	11	3	0	6	P= 0.37
Radyofrekans ablasyon, n	10	4	1	1	P= 0.42
Transkateterarteriyel kemoembolizasyon, n	21	8	6	4	P= 0.21
Sistemik kemoterapi, n	51	8	4	19	P= 0.09
Destek tedavisi, n	98	28	20	32	P= 0.51
Mortalite, n	123	25	17	41	
Sağkalım (ay)	10.60 ± 12.85	13.12 ± 10.45	7.88 ± 9.88	9.27 ± 10.75	P= 0.48

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran HSK tanısı alan hastaların kapsamlı bir çalışmasıdır. Bu çalışmada, HSK tanısı konulan hastaların etyolojik faktörlerine göre epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, tümör karakteristiği ve uygulanan tedavi modalitelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58.70 ± 12.50 yıl olarak bulundu. Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 62 ± 11.3 yıl olarak tespit edilmişti (533). Yalçın ve ark. yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 57.67 ± 12.03 yıl olarak bulunmuş olup çalışmamızla uyumluydu (41). Çalışmamızda gruplar arasında HCV'ye bağlı HSK hastalarında yaş ortalaması 65.42 ± 10.05 yıl olup, diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Bu sonuç; HCV'ye bağlı HSK'nın daha ileri yaşta ortaya çıktığını göstermektedir. HCV taşıyıcılarının çoğu yetişkin yaşlarda virüsle enfekte olurken HBV taşıyıcıları daha genç yaşlarda enfekte olmaktadır (46). Gambia'da yapılan bir çalışmada HCV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalaması HBV'ye bağlı HSK hastalarının yaş ortalamasına göre daha yüksek bulunmuştur (561). Gambia'da yapılan başka bir çalışmada HCV ile ilişkili HSK hastaları HBV ile ilişkili HSK hastalarına göre yaklaşık 10 yıl daha yaşlı bulunmuştur (560). HCV'ye bağlı HSK vakalarının daha ileri yaşlarda görülmesinin, HCV enfeksiyonuna daha sıklıkla erişkin yaşlarda maruz kalınmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğer bir olası açıklama; zaman içinde daha güvenli kan transfüzyonunun yapılabilir hale gelmesi, medikal sterilizasyon konusunda ilerleme kaydedilmesinin genç bireylerde HCV bulaşının daha az olmasını sağladığı yönündedir (559).

Çalışmamızda HDV'ye bağlı HSK gelişen hastaların yaş ortalaması 53.39 ± 10.75 yıl olup, en genç hastalar bu gruptaydı. 2006 yılında yapılan bir çalışmada HDV ko-enfeksiyonunun HCV ile kıyaslandığında daha erken yaşlarda HSK gelişimine neden olduğu tespit edilmiştir (556). HDV ko-enfeksiyonu ile tek başına HBV enfeksiyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada HDV ko-enfeksiyonu anlamlı düzeyde daha erken yaşlarda HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuş olup, bu fark yaklaşık 10 yıl olarak tespit edilmiştir (557). İtalya'da yapılan bir çalışmada HDV daha erken yaşlarda HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (562). HDV enfeksiyonuna

bağlı gelişen HSK'nın daha erken yaşlarda görülmesinin nedeni bu enfeksiyona bağlı olarak daha ciddi nekroinflamatuvar ve fibrotik aktivitenin görülmesi, bu hastalarda daha erken ve progresif siroz tablosunun görülmesi olabilir.

Çalışmamızda erkek/kadın oranı 4.6:1 olarak bulundu. HSK erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Bu fark yüksek insidanslı bölgelerde düşük insidanslı bölgelere göre daha fazladır (19,20). Türkiye'de yapılan bir çalışmada erkek/kadın oranı 5.8:1 olarak tespit edilmiştir (41). Bu çalışmamızla uyumludur. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda HSK görülmesinin erkeklerdeki daha yüksek sigara ve alkol kullanım oranları ve/veya östrojen ve androjen faaliyetleriyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (46,47).

Çalışmamızda vakaların % 57.8'inden HBV sorumlu olup, bu sonuç ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. ABD'de HSK vakalarının % 50-80'inden HBV'nin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (5,54). HSK insidansı özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde HBsAg yaygınlığıyla beraber artmaktadır (534,535). Global olarak tüm karaciğer kanserlerinin % 54'ünün HBV'ye bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (57). Yalçın ve ark. yaptığı çalışmada HSK tanılı hastaların % 45'inde HBV etyolojik faktör olarak bulunmuştur (41). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada HSK tanılı hastaların % 44.4'ünde HBV bulunmuştur (533). Çalışmamızda HSK vakalarının % 15.6'sından HDV sorumlu tutulmaktadır. Türkiye'de 218 HSK hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların % 29'unda etyolojik faktör olarak HDV tespit edilmiştir (41).

Çalışmamızda hastaların % 8.2'sinde HCV tespit edildi. Türkiye'de yapılan bir çalışmada HSK tanılı hastaların % 21.3'ünde HCV tespit edilmiştir (533). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada HSK tanılı hastaların % 15'inde HCV tespit edilmiştir (41). HCV hastalarında HSK çoğunlukla siroz zemininde meydana gelmektedir (536,537). Çalışmamızda HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 90.3'ünde siroz tespit edildi.

Çalışmamızda ailede hepatit öyküsü % 20.7, ailede HSK öyküsü % 5.3 olarak bulundu. Tayvan'da yapılan bir çalışmada 1992-1997 yılları arasında HBV ile ilişkili HSK hastalarının yakınları USG ve AFP düzeylerine bakılarak taranmış ve iki kuşaktan akraba olan toplam 13.676 kişi izlendiğinde, bu kişilerde normal popülasyona göre daha yüksek HSK oranları bulunmuştur (98).

Çalışmamızda non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının oranı % 18.3 olarak bulundu. HBV ve HCV dışındaki faktörlerle meydana gelen HSK'nın Asya'daki oranı % 1-20'dir (538). Türkiye'de yapılan bir çalışmada non-viral nedenlere bağlı HSK oranı % 10 olarak bulunmuştur (41). Ülkemizde yapılan bir çalışmada non-viral nedenlere bağlı HSK oranı % 29.8 olarak bulunduğu bildirilmiştir (533). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada da non-viral nedenlere bağlı HSK oranı % 14.5 olarak bulunmuştur (539).

Çalışmamızda HSK vakalarının % 52.5'i sigara kullanmaktaydı. Bu oran HBV hastalarında % 67.2 olup, sigara kullanımı açısından anlamlı derecede daha yüksek oranda bulundu ($p=0.05$). Günlük içilen sigara sayısındaki artış ile HSK riski arasında pozitif bir eğilim olmuştur, ancak çalışmalar arasında önemli heterojenite vardır (245,246). ABD'de yapılan vaka kontrol çalışmasında düzenli sigara içiciliği erkeklerde HSK ile ilişkili bulunmuştur ancak kadınlarda bu ilişki bulunamamıştır (245). Bazı çalışmalar HBV negatif kişilerle sınırlı olmak üzere HSK ile sigara kullanımı arasında bir ilişki bulmuştur (540). Bazı çalışmalarda HBV taşıyıcılarında sigara kullanımı HSK ile ilişkili bulunurken (541,542) diğer çalışmalarda iki faktör arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (185,245,543).

Çalışmamızda vakaların % 4.5'inde alkol kullanımı mevcut olup, tüm gruplarda alkol kullanım oranı düşüktü. Alkol siroza yol açan en önemli faktörlerden biri olarak gelişmiş ülkelerde HSK'nın % 15-45'inden sorumludur (46,76). Asya ülkelerinde Avrupa ve Amerika'ya göre alkol tüketiminin HSK gelişiminde rolü düşüktür. Özellikle Orta Doğu ülkeleri ve Güneydoğu Asya ülkelerinde alkol tüketim oranı çok düşüktür (16,22,59).

HSK gelişimine kadar olan enfeksiyon süresi HCV grubunda ortalama 10.67 ± 8.12 yıl olup, HCV grubundaki HSK hastaları anlamlı olarak diğer gruplardan daha uzun enfeksiyon süresine sahipti ($p=0.04$). Japonya'da HCV hastalarıyla yapılan bir çalışmada 5, 10 ve 15 yıllık HSK insidanslarına bakılmış sırasıyla % 9, % 23, % 42 olarak tespit edilmiştir (144).

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 89.7'sinde, HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 93.1'inde, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 90.3'ünde, non-viral nedenlere bağlı HSK hastalarının ise % 73.9'unda siroz bulunmaktaydı. Bu sonuç; non-viral nedenlere bağlı gelişen HSK'nın viral sebeplere göre daha az

sıklıkla siroz zemininde geliştiğini göstermektedir ($p=0.002$). HBV ve HCV ile ilişkili HSK olgularının çoğu siroz zemininde meydana gelmektedir (87). HBV ile ilişkili HSK vakalarının % 70-90 arasında büyük çoğunluğu sirozlu hastalarda gelişmektedir (102,534,535). Asemptomatik taşıyıcılar, inaktif taşıyıcılar ve siroz gelişmemiş kronik HBV hastaları için HSK gelişme riski % 1'in altında iken siroz geliştikten sonra bu risk % 2.2-4.3 olarak bulunmuştur (110). Buna karşılık hemen hemen tüm HCV ile ilişkili HSK vakaları sirozlu hastalarda görülür (141). Siroz gelişmeksizin HCV enfeksiyonuna bağlı HSK riski yılda yaklaşık % 0.4 iken siroz geliştikten sonra yıllık HSK insidansı % 2.5 olarak hesaplanmıştır (142,143). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada HSK hastalarının % 74.2'sinde klinik veya histolojik olarak siroz bulunmaktaydı (533). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada HSK hastalarının % 94.49'unun siroz zemininde geliştiği tespit edilmiştir (41).

Çalışmamızda ortalama Child-Pugh ve MELD skoru viral sebeplere bağlı HSK hastalarında daha yüksek bulundu ($p=0.01$), bu sonuç viral sebeplere bağlı HSK hastalarında karaciğer yetmezliği bulgularının daha şiddetli olduğunu desteklemektedir. Viral grupta HCV ve HDV'ye bağlı HSK hastalarında Child-Pugh skoru diğer gruplardan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.02$). Tüm gruplarda ortalama Child-Pugh skoru 7-8 olarak bulundu. Türkiye'de yapılan bir çalışmada HSK tanılı hastaların büyük çoğunluğu Child B-C olarak tespit edilmiştir (539). Bu bulgular ülkemizde HSK tanısının ileri evrelerde konulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ortalama PTZ-INR değerleri HBV ve HDV gruplarında daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Ortalama platelet değerleri viral sebeplere bağlı HSK hastalarında non-viral sebeplere bağlı HSK hastalarına göre daha düşük bulundu ($p=0.03$). Bu sonuçlar; viral sebeplere bağlı HSK hastalarında portal hipertansiyon bulgularının daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm gruplarda ferritin ve sedimantasyon değerleri yüksek bulundu. Yüksek saptanan bu değerlerin malignitelerde görülen akut faz reaktan özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda HDV'ye bağlı HSK hastalarında ortalama ALT düzeyleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.005$). Türkiye'de yapılan bir çalışmada

HBV ve HCV'ye bağı HSK hastaları karşılaştırılmış ALT düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (533).

Çalışmamızda non-viral nedenlere bağı HSK hastalarında ortalama ALP-GGT değerleri daha yüksek bulundu ($p=0.02$), viral nedenler arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. Non-viral nedenlere bağı HSK hastalarında daha yüksek ALP-GGT düzeylerinin görölmesinin, bu hastalarda otoimmün ve biliyer kökenli karaciğer hastalıklarının ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada HBV ve HCV'ye bağı HSK hastaları arasında ALP-GGT düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (533).

Çalışmamızda HBV'ye bağı HSK hastalarında ortalama HBV DNA Log10 kopya/ml düzeyleri 4.31 ± 2.23 olarak bulundu. HBV'ye bağı HSK hastalarının % 78'inde HBV DNA pozitifliği saptandı. Serum HBV DNA düzeyi; HBeAg pozitifliği, siroz varlığı ve ALT düzeyinden bağımsız bir şekilde HSK'nın güçlü bir belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (91). Çalışmamızda HBeAg pozitifliği HBV'ye bağı HSK hastalarının % 13.0'ünde, HDV'ye bağı HSK hastalarının % 13.6'sında saptandı. HBeAg pozitifliğinin HSK riskini 62 kat arttırdığı gösterilmiştir (100). HSK riski HBeAg varlığı ve yüksek HBV DNA seviyelerinin olduğu yüksek HBV replikasyon düzeyi olan hastalarda artar (103). ABD'de yapılan bir çalışmada HSK insidansının HBV DNA düzeyi ile doz yanıt ilişkisi içinde arttığı gösterilmiştir (112).

Çalışmamızda HDV'ye bağı HSK hastalarında ortalama HBV DNA Log10 kopya/ml düzeyleri 2.92 ± 1.12 olarak tespit edildi. HDV'ye bağı HSK hastalarının % 64.4'ünde HBV DNA pozitifliği saptandı ve HBV-HDV grupları arasında ortalama HBV DNA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.03$). HDV ko-enfeksiyonu olan hastalarda daha düşük oranda HBV DNA saptanması, HDV'nin HBV viral replikasyonunu baskıladığının bir göstergesidir.

Çalışmamızda HDV'ye bağı HSK hastalarında ortalama HDV RNA, Log10 kopya/ml düzeyi 3.06 ± 0.97 olarak bulundu, HDV'ye bağı HSK hastalarının % 26.5'inde HDV RNA pozitifliği saptandı. İtalya'da yapılan bir çalışmada 193 kronik HDV enfeksiyonlu hasta ortalama 9.5 yıl takip edilmiş ve HDV RNA düzeyleri tek başına HSK gelişimi ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur (550).

Çalışmamızda HCV'ye bağı HSK hastalarında ortalama HCV RNA Log10 kopya/ml düzeyi 5.51 ± 1.53 olarak saptandı. HCV'ye bağı HSK hastalarının %

95'inde HCV RNA pozitifken, HBV'ye bağı HSK hastalarının % 78'inde HBV DNA pozitifliği, HDV'ye bağı HSK hastalarında % 26.5'inde HDV RNA pozitifliği saptanmış olup, viral replikasyon oranı HCV'ye bağı grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Gambia'da yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak aktif viral replikasyon yaygınlığı HBV'ye göre HCV'de anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (% 70-% 92, $p=0.006$) (558). Porto Riko'da yapılan bir çalışmadaysa HCV RNA düzeyi ile HSK gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır (110).

Çalışmamızda HBV'ye bağı HSK hastalarında ortalama AFP değerleri diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.008$). Serum AFP düzeyleri alkolik karaciğer hastalığı ile karşılaştırıldığında viral hepatite bağı HSK gelişen hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir (378). HSK tanısı konan hastalarla yapılan bir çalışmada AFP seviyeleri yüksek olabilirken hastaların büyük kısmında normal olarak bulunmuştur (357). Çin'de yapılan bir çalışmada küçük HSK'ların % 40'ında serum AFP konsantrasyonları normal bulunmuştur (377). Siroz hastalarıyla yapılan bir çalışmada HBV ve HCV enfeksiyonu arasında AFP değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (551).

Çalışmamızda, HDV'ye bağı HSK hastalarının % 71.4'ünde sadece sağ lob tutulumu olup, bu oran anlamlı bir şekilde diğer gruplardan daha yüksekti ($p=0.01$). Gambia'da yapılan bir çalışmada HBV ve HCV'ye bağı HSK hastaları karşılaştırılmış, tümör lokalizasyonu ve tümör karakteristiği açısından anlamlı fark bulunmamıştır (558). Çalışmamızda tüm gruplarda multinodüler tutulum daha fazlaydı. Gruplar arasında multinodüler tutulum açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda, HDV'ye bağı HSK hastalarının % 18.6'sında bi-lobüle tutulum mevcut olup, bu oran diğer gruplardan daha azdı ($p=0.01$). Türkiye'de 218 HSK hastasıyla yapılan bir çalışmada sadece sağ lob tutulumu, hastaların % 55.96'sında, bi-lobüle tutulum ise hastaların % 32.11'inde bulunmaktaydı (41).

Çalışmamızda, HBV'ye bağı HSK hastalarında maksimum tümör çapı (cm) 6.85 ± 6.94 , HDV'ye bağı HSK hastalarında 5.28 ± 3.54 , HCV'ye bağı HSK hastalarında 5.39 ± 2.99 , non-viral sebeplere bağı HSK hastalarında 6.6 ± 3.65 cm olup, gruplar arasında maksimum tümör çapı açısından anlamlı fark bulunmadı, ancak tüm gruplarda maksimum tümör çapı ortalaması 5 cm'nin üzerindeydi.

HSK'da başlangıçtaki maximum tümör boyutu çalışmalar arasında önemli derecede farklılık göstermektedir (544). HBV'nin endemik olduğu bölgelerde tümör boyutu önemli oranda daha büyüktür (545).

Çalışmamızda HBV'ye bağlı HSK hastalarının % 81.9'una, HDV'ye bağlı HSK hastalarının % 88.1'ine, HCV'ye bağlı HSK hastalarının % 93.5'ine ve non-viral sebeplere bağlı HSK hastalarının % 72.5'ine biyopsisiz tanı konuldu. Çalışmamızda en fazla HCV'ye bağlı HSK hastalarına biyopsisiz tanı konuldu ($p=0.03$). Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle, radyoloji HSK tanısında oldukça spesifikleşmiştir (546). Biyopsi riskleri kanama ve tümörün yayılmasını içerir, bildirilen risk % 1.6-5 arasında değişmektedir (547,548). Sekiz çalışmanın meta-analizinde, biyopsiye bağlı genel riskin % 2.7 olduğu tahmin edilmiştir (549). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların % 66.51'ine biyopsisiz tanı konulduğu rapor edilmiştir (41). Ülkemizde HSK etyolojisinde çoğunlukla viral sebeplerin olması, radyolojik bulgularla beraber yeterli tanı kriterlerini oluşturduğundan çoğunlukla, hastalara biyopsiye gerek kalmadan tanı konulabilmektedir. Ayrıca ülkemizde genellikle HSK ileri evrede tanı almaktadır, bu yüzden tanı için, radyolojik tetkikler çoğu zaman yeterli olmaktadır.

Çalışmamızda hastaların büyük kısmının radikal tedavi şansları yoktu. Tedavi modaliteleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. En uzun sağkalım 13.12 ± 10.45 ay olarak tespit edildi ve sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmalar arasında farklılıklar olmasına rağmen tüm çalışmalar tarama sırasında tanı konan hastaların yaşam süresinin semptomatik dönemde tanı konan hastalara göre daha uzun olduğunu göstermektedir (552).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HSK vakalarının en sık viral hepatitlere bağlı geliştiğini tespit ettik. İleri yaş ve erkek cinsiyet önemli risk faktörleri olarak bulundu. HSK büyük oranda siroz zemininde gelişmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu orta-ileri evredeydi, hastaların sadece küçük bir kısmına radikal tedavi uygulanabildiği saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunda AFP düzeyi artmıştır. HBV'ye bağlı HSK hastalarında AFP değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

Çalışmamız aynı zamanda etyolojik faktörlere göre HSK karakteristiği hakkında da fikir vermektedir. Etiyolojik faktörler arasında klinik, biyokimyasal ve radyolojik farklılıklar bulunmaktadır. Bölgemizde HBV ve HDV enfeksiyonu halen HSK gelişiminde en önemli risk faktörüdür, bu bölgemizde geçmişte yapılan çalışmalarla da paralellik göstermektedir (553,554,555). Bu sonuçlar HBV aşı programının, kronik HBV'li hastaların takiplerinin ve antiviral tedavi alımının önemini göstermektedir. Yapılan çalışmalar aşılama programları ve takip-tarama yöntemleriyle HSK gelişimi riskinin azaldığını göstermiştir (29,33,62,63).

Çalışmamızdaki mevcut bulgular; HDV'ye bağlı HSK hastalarında karaciğer yetmezlik bulgularının daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda HSK hastaları arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı. İleri yaş, erkek cinsiyet, viral hepatitler ve siroz varlığı HSK gelişiminde en önemli risk faktörleridir.

Bölgemizde HSK'lı hastalardaki ileri yaş ve ileri hastalık evresi bu konunun hala önemini koruyan ciddi bir sağlık problemi olmaya devam ettiğini göstermektedir. Bu konudaki gelişmelerin HSK'lı hastaların prognozunu olumlu yönde etkileyeceği aşıkardır. Bu yüzden ülkemizde, tanısal ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinin yanında, ulusal kanser izlem programlarının uygulanmasına ivedilikle ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Fares N, Peron JM, Epidemiology, natural history, and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Rev Prat.* 2013;Feb;63(2):216-7, 220-2.
2. Liver Cancer: Estimated Incidence, Mortality, Prevalence Worldwide in 2012. IARC.2013;12.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136: E359-E386
4. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010;15 Suppl 4:5-13
5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127
6. Kim do Y, Han KH. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1: 2-14
7. Chan HL ve Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26:153-161.
8. Han KH ve Ahn SH. How to predict HCC development in patients with chronic B viral liver disease?. *Intervirolgy* 2005; 48:23-28.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
10. Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, Wang XW ve Haris CC. TP53 and liver carcinogenesis. *Human Mut.* 2003; 21:201-216
11. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533–543.
12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
13. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(Suppl. 1): S5–16.

14. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001;28:441–9
15. Parkin DM. Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[No. 155]. 2002. Lyon: IARC Press.
16. Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 346-353
17. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 Suppl 3: S206-S214
18. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. Lyon: IARC Press, 2001
19. 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;27:1485-91
20. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
21. Jacques Ferlay¹, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin⁶, David Forman and Freddie Bray Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012
22. Poustchi H, Sepanlou S, Esmaili S, Mehrabi N, Ansarymoghdam A. Hepatocellular carcinoma in the world and the middle East. *Middle East J Dig Dis* 2010; 2: 31-41
23. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
24. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23: 47-63
25. Fan JH, Wang JB, Jiang Y, Xiang W, Liang H, Wei WQ, et al. Attributable causes of liver cancer mortality and incidence in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:7251e6
26. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S27-34.

27. London WT, McGlynn KA. Liver cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 763-86.
28. Boffetta P, Boccia S, La Vecchia C. Cancer of the liver and biliary tract. In: Boffetta P, Boccia S, La Vecchia C, editors. *A quick guide to cancer epidemiology*. Springer; 2014.
29. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Eng J Med* 1997;336:1855–1859.
30. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001;94:290–296.
31. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458
32. Percy C, Ries LG, Van Holten VD. The accuracy of liver cancer as the underlying cause of death on death certificates. *Public Health Rep* 1990;105:361-71
33. Sun Young Yim, Yeon Seok Seo, Chang Ho Jung, Tae Hyung Kim, Jae Min Lee, Eun Sun Kim, Bora Keum, Young Kul Jong, Hyunggin An, Ji Hoon Kim, Hyung Joon Yim, Dong Sik Kim, Yoon Tae Jeon, Jong Eun Yeon, Hong Sik Lee, Hoon Jai Chun, Kwan Soo Byun, Soon Ho Um, Chang Duck Kim, Ho Sang. The management and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: What has changed in 20 years? *Liver Int.* 2016 Mar;36(3):445-53.
34. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:674–682.
35. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-45
36. Franceschi S, Raza SA. Epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2009;286:5-8.

37. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Crocetti E, Serraino D, Ricceri F, et al. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:285-92.
38. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139:817-23
39. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:109-2219)
40. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, Tankurt E, Sarioglu M, Ozenirler S, Akkiz H, Tozun N, Degertekin H, Okten A. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001 May; 46(5):1022-8.
41. Yalçın K ve ark. Clinical and Epidemiological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Cases in East and Southeastern Region of Turkey: A Multicenter Retrospective Study. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(3):806-13
42. Di Bisceglie AM, Lyra AC, Schwartz M, et al. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status. *Am J Gastroenterol* 2003;98(9):2060–3.
43. Lim GCC, Yahaya H, Lim TO. The first report of the national cancer registry. Cancer incidence in Malaysia 2002–2003. <http://www.crc.gov.my>. Accessed Nov 10th 2009.
44. El-Serag HB. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Liver Clin* 1995;346: 1051-10j5. *North Am* 2001;5:87-107
45. The liver cancer study group of Japon. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg*. 1990 Mar;211(3):277-87
46. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576

47. Nagasue N, Ogawa Y, Yukaya H, Ohta N, Ito A. Serum levels of estrogens and testosterone in cirrhotic men with and without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1985; 88: 768-772
48. Yu MW, Chang HC, Chang SC, et al. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: Impact on hepatitis B- and C-related risk. *Hepatology* 2003;38(6):1393–400.
49. Sait B ve ark. Hepatosellüler olgularımızın analizi. *Türk j gastroenteroloji* 1997;8:36;40
50. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127:S7-S34.
51. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750
52. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300-4308
53. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hepatitis viruses, vol. 59. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994
54. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2: S88-S94
55. Munoz N, Lingao A, Lao J, Esteve J, Viterbo G, Domingo EO, et al. Patterns of familial transmission of HBV and the risk of developing liver cancer: a case-control study in the Philippines. *Int J Cancer* 1989;44:981-4.
56. Kuper H, Hsieh C, Stuver SO, Mucci LA, Tzonou A, Zavitsanos X, et al. Birth order, as a proxy for age at infection, in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Epidemiology* 2000;11:680-3.
57. Parikh A, Taouli B. Imaging of hepatocellular carcinoma: current concepts. *Recent Results Cancer Res* 2013; 190: 33-55
58. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-44
59. Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Southern Iran. *Saudi Med J* 2005; 26: 974-977

60. Lu SN, Su WW, Yang SS, Chang TT, Cheng KS, Wu JC, Lin HH, Wu SS, Lee CM, Changchien CS, Chen CJ, Sheu JC, Chen DS, Chen CH. Secular trends and geographic variations of hepatitis B virus and hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 2006; 119: 1946-1952
61. Chen CH, Su WW, Yang SS, Chang TT, Cheng KS, Lin HH, Wu SS, Lee CM, Changchien CS, Chen CJ, Sheu JC, Chen DS, Lu SN. Long-term trends and geographic variations in the survival of patients with hepatocellular carcinoma: analysis of 11,312 patients in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1561-1566
62. Al-Faleh FZ, Ayoola EA, Al-Jeffry M, Arif M, Al-Rashed RS, Ramia S. Integration of hepatitis B vaccine into the expanded program on immunization: The Saudi Arabian experience. *Ann Saudi Med* 1993; 13: 231-236
63. Pourhoseingholi MA, Fazeli Z, Zali MR, Alavian SM. Burden of hepatocellular carcinoma in Iran; Bayesian projection and trend analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 859-862
64. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez- Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; 2: 1004-1006
65. Chen DS. Hepatitis C virus in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Princess Takamatsu Symp* 1995; 25: 27-32
66. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331
67. Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 683-9
68. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-567

69. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3: 41-46
70. Miyakawa Y, Iino S. Toward prevention of hepatocellular carcinoma developing in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 711-714
71. Fakeeh M, Zaki AM. Hepatitis C: prevalence and common genotypes among ethnic groups in Jeddah, Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 889-892
72. Salim EI, Moore MA, Al-Lawati JA, Al-Sayyad J, Bazawir A, Bener A, Corbex M, El-Saghir N, Habib OS, Maziak W, Mokhtar HC, Seif-Eldrin IA, Sobue T. Cancer epidemiology and control in the arab world - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 3-16
73. Kar P. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in India. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* August 2014;4:34-42
74. Liang TJ, Ghany MG. Therapy of hepatitis C: back to the future. *N Engl J Med* 2014;370:2043-7
75. Touzet S, Kraemer L, Colin C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F, Coppola RC, Sauleda S, Thursz MR, Tillmann H, Alberti A, Braconier JH, Esteban JI, Hadziyannis SJ, Manns MP, Saracco G, Thomas HC, Trépo C. Epidemiology of hepatitis virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. Hepatitis C European Network for Co-operative Research. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 667-678
76. Abdel-Hamid NM. Recent insights on risk factors of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2009; 1: 3-7
77. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1625-1638
78. Møller H, Møller H, Møller H, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 344-350
79. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 13-21

80. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219
81. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, Zimmet P, Son HY. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; 368: 1681-1688
82. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1106-22.
83. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, Nitzan Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a sevenyear prospective follow-up. *J Hepatol* 2012; 56: 1145-1151
84. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010;30: 750-758
85. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut*. 2012; 61:i6–i17.
86. Ganem D, Varmus HE. The molecular biology of the hepatitis B viruses. *Annu Rev Biochem*. 1987; 56:651–93.
87. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,700 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2:1129—1133.
88. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *The New England journal of medicine*. 2004; 350:1118–29.
89. Bréchot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56-S61
90. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *Journal of viral hepatitis*.2009;16:453–63.
91. Chen CYHISJ, et al. RIsk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis b virus dna level. *JAMA*. 2006; 295:65–73.

92. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic Effects of Family History of Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus Infection on Risk for Incident Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1636-45.
93. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American journal of epidemiology*. 1997; 145:1039–47.
94. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53:1020–2.
95. Nakamoto Y, Guidotti LG, Kuhlen CV, Fowler P, Chisari FV. Immune Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *The Journal of Experimental Medicine*. 1998; 188:341–50.
96. Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, Yuen MF, Ito K, Kurbanov F, et al. Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2006; 45:646–53
97. Yuan JM, Ambinder A, Fan Y, Gao YT, Yu MC, Groopman JD. Prospective evaluation of hepatitis B 1762(T)/1764(A) mutations on hepatocellular carcinoma development in Shanghai, China. *Cancer epidemiology, biomarkers&prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009; 18:590–4.53-54
98. Chen CH, Chen YY, Chen GH, et al. Hepatitis B virus and hepatocarcinogenesis: a 9 year retrospective cohort of 13676 relatives with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 40:653—659.
99. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127:756—763.
100. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, et al. Hepatitis B e antigen and the risk for Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:168—174.

101. Sarbah SA, Gramlich T, Younoszai A, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2004; 49:850— 853.
102. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150:1051–1054.
103. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207–1209
104. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479–486.
105. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172–1179
106. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942–1956.
107. Kane MA. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:2–3.
108. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, Bowden S, Chow WC, Chutaputti A, Dore G, Gane E, Guan R, Hamid SS, Hardikar W, Hui CK, Jafri W, Jia JD, Lai MY, Wei L, Leung N, Piratvisuth T, Sarin S, Sollano J, Tateishi R. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-633
109. Li L, Fan HB, Yang DL. An introduction of the consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection from the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2007;15:955-957
110. Carlos R.M and Jorge A. Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Arch Med Res* 2006;38:612-620 (ARCMED-D-06-00381)
111. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:S35-S50.

112. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball MM. Serologic and clinical outcomes 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768
113. Camma M, Giunta P, Andreone A, Craxi. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602.
114. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521.
115. But DYK, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:1652–1656
116. Amit S, Jorge A M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2008; 4: 201-208
117. Tokino T, Matsubara K. Chromosomal sites for hepatitis B virus integration in human hepatocellular carcinoma. *J Virol* 1991; 65:6761–6764.
118. Ding D, Lou X, Hua D, Yu W, Li L, Wang J, et al. Recurrent Targeted Genes of Hepatitis B Virus in the Liver Cancer Genomes Identified by a Next-Generation Sequencing–Based Approach. *PLoS Genet.* 2012; 8:1003065.
119. Pantisso P, Poon MC, Tiollais P. Detection of HBV in mononuclear blood cells. *Br Med J* 1984; 288:1563–1566
120. Li Y, Tang ZY, Hou JX. Hepatocellular carcinoma: insight from animal models. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2012; 9:32–43.
121. Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Brechot C, et al. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut.* 2005;54:1162–8.
122. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG. Analysis of liver diseases, nuclear HBsAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. Anti – Hbe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983; 3:656–662.
123. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 141-145

124. Murakami S. Hepatitis B virus X protein: a multifunctional viral regulator. *J Gastroenterol* 2001; 36: 651-660
125. Amir S, Ype P. de Jong and Charles M. Virus associated malignancies: The role of viral hepatitis in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2014;0:78-88
126. Wang W, London T, Feitelson MA Hepatitis Bx antigen in hepatitis virus carrier patients with liver cancer. *Cancer Res* 1991; 51:4971–4977.
127. Unsal H, Yakicier C, Marçais C. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proct Natl Acad Sci USA* 1994; 822–826.
128. Lee SG, Rho HM. Transcriptional repression of the human p53 gene by hepatitis B viral X protein. *Oncogene*. 2000; 19:468–71.
129. Kong G, Zhang J, Zhang S, Shan C, Ye L, Zhang X. Upregulated microRNA-29a by hepatitis B virus X protein enhances hepatoma cell migration by targeting PTEN in cell culture model. *PloS one*. 2011; 6:19518.
130. Zhang X, Liu S, Hu T, Liu S, He Y, Sun S. Up-regulated microRNA-143 transcribed by nuclear factor kappa B enhances hepatocarcinoma metastasis by repressing fibronectin expression. *Hepatology*. 2009; 50:490–9.
131. Shlomai A, de Jong YP, Rice CM. Virus associated malignancies: the role of viral hepatitis in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 78-88
132. Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, et al. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet*. 2012; 44:760–4.
133. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 453-463
134. Deuffic S, Poynard TVA. Correlation between hepatitis virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Virol Hepat* 1993;6: 41 1-4 13
135. Sallie R, Di Bisceglie AM. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:567-579.

136. Hassan M, Fromm A, Patt YZ, El-Serag HB. The rising prevalence of hepatitis C infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Sep;35(3):266-9
137. World Health Organization. Global database on blood safety summary report: 1998-1999. Available from: URL: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/
138. Sarkari B, Eilami O, Khosravani A, Sharifi A, Tabatabaee M, Fararouei M. High prevalence of hepatitis C infection among high risk groups in Kohgiluyeh and Boyerahmad Province, Southwest Iran. *Arch Iran Med* 2012; 15: 271-274
139. La Vecchia C, Negri E, Cavalieri d'Oro L, Franceschi S. Liver cirrhosis and the risk of primary liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:315-20
140. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009;51:810-820
141. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174–81
142. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. *Blood* 1998;91:1173–7.
143. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus-related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131–6.
144. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, et al. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a long term follow-up study after histologic diagnosis. *Cancer* 2000;89:53–9.
145. El-Serag HB, Goodgame B, Shaheen N. The risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) among HCV-infected patients: a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 123:S50

146. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001 ;34(4 Pt 1):809-16
147. Everhart J, Herion D. Hepatitis C virus infection and alcohol. In: Liang TJ, Hoofnagle JH, eds. *Hepatitis C*. San Diego: Academic Press, 2000; 363-388.
148. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
149. Cramp ME. HBV + HCV = HCC? *Gut* 1999;45:168-169
150. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-569.
151. Bruno S, Silin E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-8.
152. Sherlock S. Viruses and hepatocellular carcinoma. *Gut* 1994;35:828-832.
153. 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* 1998;1326-1333.
154. Lopez-Labrador FX, Ampurdanes S, Forns X, Castells A, SaizJC, Costa J, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in Spanish patients with HCV infection: relationship between HCV genotype 1 b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997;27:959-965.
155. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, Amarapurkar D, Chen CH, Dou X, El Khayat H, Elshazly M, Esmat G, Guan R, Han KH, Koike K, Largen A, McCaughan G, Mogawer S, Monis A, Nawaz A, Piratvisuth T, Sanai FM, Sharara AI, Sibbel S, Sood A, Suh DJ, Wallace C, Young K, Negro F. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 2: 61-80
156. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, TakedaT, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of

hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995 Oct 21;346(8982):1051-5

157. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-147
158. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002; 122:366–75.
159. Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *The Journal of biological chemistry*. 2005; 280:37481–8.
160. Munakata T, Nakamura M, Liang Y, Li K, Lemon SM. Down-regulation of the retinoblastoma tumor suppressor by the hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102:18159–64.
161. Kao CF, Chen SY, Chen JY, Wu Lee YH. Modulation of p53 transcription regulatory activity and post-translational modification by hepatitis C virus core protein. *Oncogene*. 2004; 23:2472–83.
162. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015;64:830-841
163. Bataller R, Paik YH, Lindquist JN, Lemasters JJ, Brenner DA. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2004;126:529-540.
164. Machida K, Liu JC, McNamara G, Levine A, Duan L, Lai MM. Hepatitis C virus causes uncoupling of mitotic checkpoint and chromosomal polyploidy through the Rb pathway. *J Virol* 2009;83:12590- 12600.
165. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002;16:185-194

166. Nault JC, Mallet M, Pilati C, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun* 2013;4:2218.
167. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): 212-S219.
168. Abbas Z, Jafri W, Raza S. Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 554-562.
169. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, et al. Decrease in HDV endemicity in Italy. *J Hepatol* 1997; 26: 20-24.
170. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 24-827.
171. Navascues CA, Rodriguez M, Sottorio NG, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection: changes in the last 14 years. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 1981-1984.
172. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 25-34
173. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology* 2007; 46: 1312-1313.
174. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008; 80: 277-282.
175. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepatitis* 2009; 16: 883-894.
176. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331-1332.
177. Le Gal F, Castelneau C, Gault E. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! Reply. *Hepatology* 2007; 45: 1332-1333.
178. Rizzetto M. Hepatitis D: the comeback? *Liver Int* 2009; 29: 140-142.

179. Schutze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d1584.
180. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Hari S. Conjeevaram, Grace L. Su, Anna S. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005 Feb;42(2):218-24
181. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchinson JG, et al. Risk of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004;39:826–834.
182. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcoholism* 2002;37:409–415.
183. Yang L, Zhou M, Sherliker P, Cai Y, Peto R, Wang L, et al. Alcohol drinking and overall and cause-specific mortality in China: nationally representative prospective study of 220,000 men with 15 years of follow-up. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1101e13.
184. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:296e305
185. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1851-6
186. Kim MK, Ko MJ, Han JT. Alcohol consumption and mortality from all-cause and cancers among 1.34 million Koreans: the results from the Korea national health insurance corporation's health examinee cohort in 2000. *Cancer Causes Control* 2010;21:2295-302.
187. Shimazu T, Sasazuki S, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Sugawara Y, et al. Alcohol drinking and primary liver cancer: a pooled analysis of four Japanese cohort studies. *Int J Cancer* 2012;130:2645-53.
188. Chen CH, Wang MH, Wang JH, Hung CH, Hu TH, Lee SC, Tung HD, Lee CM, Changchien CS, Chen PF, Hsu MC, Lu SN. Aflatoxin exposure and

hepatitis C virus in advanced liver disease in a hepatitis C virus endemic area in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 747-752

189. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991;350:429-31
190. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Haris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis, *Cancer Res.* 54 (1994) 4855–4878.
191. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:2125-36.
192. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:3–10.
193. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene, vol. 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002
194. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992;339:943–6.
195. Chen JG, Egner PA, Ng D, Jacobson LP, Munoz A, Zhu YR, et al. Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:1038e45
196. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl):S441–S448
197. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology.* 2001;33:1358-1364.

198. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999 9;29:664-669.
199. Ramachandran A, Snehalatha C. Rising burden of obesity in Asia. *J Obes* 2010; 2010: pii: 868573
200. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007; 97:1005-8.
201. Loomba R, Sanyal AJ. (2013) The global NAFLD epidemic. *Nat Revm Gastroenterol Hepatol* 2013;10: 686–690
202. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117–1123.
203. Ratziu V, Trabut JB, Poynard T. Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:22–29
204. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4: 579–591.
205. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44 –52.
206. Sanyal AJ, Moyner E, Barghout V. Retrospective claims database analysis of elderly compared with nonelderly patients (pts) with newly diagnosed hepatocellular carcinoma (HCC) [abstract 9552]. *J Clin Oncol* 2009;27: 496s.
207. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21: 17–26.
208. Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356–1362.
209. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:190–195.

210. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003;97:3036–3043.
211. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172:899–905.
212. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183–1192
213. Adams LA, Lymp JF, St SJ, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.
214. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2007;7:175–180.
215. Braga C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Attributable risks for hepatocellular carcinoma in northern Italy. *Eur J Cancer* 1997;33:629-634.
216. Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 1472-1477
217. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674e85.
218. El Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460–468.
219. Lawson DH, Gray JMB, McKillop C, et al. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med* 1986;61:945–55.
220. Lagiou P, Kuper H, Stuver SO, et al. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1096–9.
221. Lu SN, Lin, TM, Chen CJ, et al. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1988;62:2051–5.
222. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int J Cancer* 1997;73:204-7.

223. Bosetti C, Rosato V, Polesel J, Levi F, Talamini R, Montella M, et al. Diabetes mellitus and cancer risk in a network of case-control studies. *Nutr Cancer* 2012;64:643-51.
224. Gentile S, Loguercio C, Marmo R, et al. Incidence of altered glucose tolerance in cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;22:37-44.
225. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710- 723.
226. Moore MA, Park CB, Tsuda H. Implications of the hyperinsulinaemia-diabetes- cancer link for preventive efforts. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:89- 107.
227. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, Javle M, Moghazy DM, Lozano RD, Abbruzzese JL, Vauthey JN. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 1938-1946
228. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013
229. Yuan JM, Govindaram S, Arawaka K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US. *Cancer* 2004; 101:1009—1017.
230. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 369–380.
231. Starez ME, Murphy SE, Patten CJ, Nunes MG, Keohl W, Amin S, et al. Comparative metabolism of the tobacco-related carcinogens benzo(a)pyrene, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol and N⁰ nitrosonornicotine in human hepatic microsomes. *Drug Metab Dispos* 1997;25:154–162.
232. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami ZH, et al. Tobacco, smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000;85: 408–502.
233. Hadziyannis S, Tabor E, Kaklamani E, Stuver S, Tassopoulos N, Mueller N, et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infections in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:627–631.

234. Tzonou A, Trichopoulos D, Kaklamani E, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hsieh CC. Epidemiologic assessment of interactions of hepatitis-C virus with seromarkers of hepatitis-B and -D viruses, cirrhosis and tobacco smoking in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1991;49:377–380.
235. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421–430
236. Austin H, Delzell E, Grufferman S, Levine R, Morrison AS, Stolley PD, et al. A case-control study of hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption. *Cancer Res* 1986;46:962–966.
237. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Kukuoka, Japan. *Int J Cancer* 1992;51:509–514.
238. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzesse JL, Beasley P, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36:1206–1213.
239. Vall Mayans M, Calvet X, Bruix J, Brugera M, Costa J, Esteve J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer* 1990;46:378–381.
240. Yu MC, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non- Asians of Los Angeles county, California. *J Natl Cancer Inst* 1991;83: 1820–1826.
241. Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Chronic liver disease for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2328–2332
242. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking, vol. 83. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.

243. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions, vol. 100E. Lyon: IARC; 2012
244. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* 2009;38:1497-511.
245. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, El-Deeb AS, Glover KY, Nguyen NT, et al. Effect of different types of smoking and synergism with hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: case-control study. *Int J Cancer* 2008;123:1883-91
246. Koh WP, Robien K, Wang R, Govindarajan S, Yuan JM, Yu MC. Smoking as an independent risk factor for hepatocellular carcinoma: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2011;105:1430-5
247. Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, Dai M, Zheng T, Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1261-8
248. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy, vol. 91. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
249. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50.
250. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S72– S78
251. De BV, Welsh JA, Yu MC, Bennett WP. p53 mutations in hepatocellular carcinoma related to oral contraceptive use. *Carcinogenesis* 1996;17:145–149.
252. Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma. Incidental discovery after long-term oral contraceptive use. *West J Med* 1991;155:416–418

253. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;47:506-13.
254. IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 91, in: Combined Estrogen- Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy, IARC, Lyon, 2008, pp. 41–202.
255. Harrison SA, Bacon BR. Relation of hemochromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005;89:391-409)
256. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2014 Mar;3(1):31-40.
257. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-41
258. Blanc JF, De Ledinghen V, Bernard PH, et al. Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol* 2000;32:805–811.
259. Funakoshi N, Chaze I, Alary AS, Tachon G, Cunat S, Giansily-Blaizot M, Bismuth M, Larrey D, Pageaux GP, Schved JF, Donnadieu-Rigole H, Blanc P, Aguilar-Martinez P. The role of genetic factors in patients with hepatocellular carcinoma and iron overload - a prospective series of 234 patients. *Liver Int*. 2015 Oct 16.
260. Boige V, Castera L, de RN, et al. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* 2003;52:1178–1181.
261. Hellerbrand C, Poppl A, Hartmann A, Scholmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:279–284.
262. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, Chen CJ. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:1301–1305.

263. Lam KC, Yu MC, Leung JW, Henderson BE. Hepatitis B virus and cigarette smoking: risk factors for hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Cancer Res* 1982;42:5246-8
264. Srivatanakul P, Parkin DM, Khlat M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver cancer in Thailand. II. A case-control study of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1991;48:329-32
265. Kanazir M, Boricic I, Delic D, Tepavcevic DK, Knezevic A, Jovanovic T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: a case-control study in Belgrade (Serbia). *Tumori* 2010;96:91-7
266. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;60:606-11
267. Zhang W, Xiang YB, Li HL, Yang G, Cai H, Ji BT, et al. Vegetable-based dietary pattern and liver cancer risk: results from the Shanghai women's and men's health studies. *Cancer Sci* 2013;104:1353-61
268. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N. Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer* 2003;88:689-94
269. Talamini R, Polesel J, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, Tommasi LG, et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: a multicenter case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2006;119:2916-21.77
270. Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999;150:367–374.
271. Beoing H, Martinez L, Frentzel-Beyme R, et al. Regional nutritional pattern and cancer mortality in the Federal Republic of Germany. *Nutr Cancer* 1985;7:121–30.
272. Polesel J, Talamini R, Montella M, et al. Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Eur J Cancer* 2007;43:2381–7.
273. Kuper H, Tzonou A, Lagiou P, et al. Diet and hepatocellular carcinoma: a case–control study in Greece. *Nutr Cancer* 2000;38:6–12.

274. Hirayama T. Life-style and mortality: a large-scale census-based cohort study in Japan. In: Wahrendorf J, editor. Contributions to epidemiology and biostatistics. Basel, Switzerland: Karger; 1990. p. 84-5.68,
275. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, et al. Dietary habits and risk of death due to hepatocellular carcinoma in a large scale cohort study in Japan. Univariate analysis of JACC study data. *Kurume Med J* 2004;51:141-9.
276. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, Abnet CC, Park Y, Hollenbeck AR, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1354-65.81,
277. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Hollenbeck AR, Park Y, Sinha R. Prospective investigation of poultry and fish intake in relation to cancer risk. *Cancer Prev Res Phila* 2011;4:1903-11
278. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, D'Avanzo B, Franceschi S. Risk factors for hepatocellular carcinoma in northern Italy. *Int J Cancer* 1988;42:872-6.
279. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med* 2007;4:325.
280. Fukuda K, Shibata A, Hirohata I, Tanikawa K, Yamaguchi G, Ishii M. A hospital-based case-control study on hepatocellular carcinoma in Fukuoka and Saga Prefectures, northern Kyushu. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:708-14
281. Hsing AW, Guo W, Chen J, Li JY, Stone BJ, Blot WJ, et al. Correlates of liver cancer mortality in China. *Int J Epidemiol* 1991;20:54-9.
282. Yu SZ, Huang XE, Koide T, Cheng G, Chen GC, Harada K, et al. Hepatitis B and C viruses infection, lifestyle and genetic polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in Haimen, China. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:1287-92.
283. Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:85-90

- 284.** Ikeda M, Yoshimoto K, Yoshimura T, Kono S, Kato H, Kuratsune M. A cohort study on the possible association between broiled fish intake and cancer. *Gann* 1983;74:640-8.
- 285.** Rossi M, Lipworth L, Maso LD, Talamini R, Montella M, Polesel J, et al. Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 2009;20:1736-40.
- 286.** Barbason H, Rassenfosse C, Betz EH. Promotion mechanism of phenobarbital and partial hepatectomy in DENA hepatocarcinogenesis cell kinetics effect. *Br J Cancer* 1983;47:517–525.
- 287.** Kawai H, Suda T, Aoyagi Y, et al. Quantitative evaluation of genomic instability as a possible predictor for development of hepatocellular carcinoma: comparison of loss of heterozygosity and replication error. *Hepatology* 2000;31:1246–1250.
- 288.** Delhay M, Louis H, Degraef C, et al. Relationship between hepatocyte proliferative activity and liver functional reserve in human cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1003–1011.
- 289.** Wege H, Chui MS, Le HT, Strom SC, Zern MA. In vitro expansion of human hepatocytes is restricted by telomere-dependent replicative aging. *Cell Transplant* 2003;12:897–906.
- 290.** Levy MZ, Allsopp RC, Futcher AB, Greider CW, Harley CB. Telomere end-replication problem and cell aging. *J Mol Biol* 1992;225:951–960.
- 291.** Wiemann SU, Satyanarayana A, Tsahuridu M, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *Faseb J* 2002;16:935–942.
- 292.** Wright WE, Shay JW. The two-stage mechanism controlling cellular senescence and immortalization. *Exp Gerontol* 1992;27: 383–389.
- 293.** d’Adda di Fagagna F, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, CarrP, Von Zglinicki T, Saretzki G, Carter NP, Jackson SP. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature* 2003;426:194–198.
- 294.** Plentz RR, Caselitz M, Bleck JS, et al. Hepatocellular telomere shortening correlates with chromosomal instability and the development of human hepatoma. *Hepatology* 2004;40:80–86.

295. Plentz RR, Park YN, Lechel A, et al. Telomere shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007;45:968–976.
296. Laconi S, Pani P, Pillai S, Pasciu D, Sarma DS, Laconi E. A growth-constrained environment drives tumor progression *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7806–7811.
297. Choudhury AR, Ju Z, Djojosebroto MW, et al. Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation. *Nat Genet* 2007;39:99–105.
298. Wagayama H, Shiraki K, Yamanaka T, et al. p21WAF1/CTP1 expression and hepatitis virus type. *Dig Dis Sci* 2001;46:2074– 2079.
299. Wang GL, Iakova P, Wilde M, Awad S, Timchenko NA. Liver tumors escape negative control of proliferation via PI3K/Akt-mediated block of C/EBP alpha growth inhibitory activity. *Genes Dev* 2004;18:912–925.
300. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115: 209–218
301. Ogata H, Kobayashi T, Chinen T, et al. Deletion of the SOCS3 gene in liver parenchymal cells promotes hepatitis-induced hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2006;131:179–193
302. Budhu A, Forgues M, Ye QH, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. *Cancer Cell* 2006;10:99–111
303. Di MR, Fumagalli M, Cicalese A, et al. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyperreplication. *Nature* 2006;444:638–642
304. Jablkowski M, Bocian A, Bialkowska J, Bartkowiak J. A comparative study of P53/MDM2 gene alterations and P53/MDM2 proteins immunoreactivity in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24:117–125.
305. Higashitsuji H, Itoh K, Nagao T, et al. Reduced stability of retinoblastoma protein by gankyrin, an oncogenic ankyrin-repeat protein overexpressed in hepatomas. *Nat Med* 2000;6:96–99.

- 306.** Higashitsuji H, Itoh K, et al. The oncoprotein gankyrin binds to MDM2/HDM2, enhancing ubiquitylation and degradation of p53. *Cancer Cell* 2005;8:75–87.
- 307.** Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, Jirtle RL. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:10351–10355
- 308.** Dennis PA, Rifkin DB. Cellular activation of latent transforming growth factor beta requires binding to the cation-independent mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor type II receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:580–584
- 309.** Breuhahn K, Vreden S, Haddad R, et al. Molecular profiling of human hepatocellular carcinoma defines mutually exclusive interferon regulation and insulin-like growth factor II overexpression. *Cancer Res* 2004;64:6058–6064
- 310.** Wege H, Brummendorf TH. Telomerase activation in liver regeneration and hepatocarcinogenesis: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Curr Stem Cell Res Ther* 2007;2:31–38.
- 311.** Monga SP. Role of Wnt/beta-catenin signaling in liver metabolism and cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011 Jul;43(7):1021-9
- 312.** Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:184.
- 313.** Bruix J, Castells A, Calvet X, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990; 35:681.
- 314.** Choi BG, Park SH, Byun JY, et al. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol* 2001;74:142.
- 315.** Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, et al. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. *Cancer* 1983; 51:1532.
- 316.** Lin YT, Liu CJ, Chen TJ, et al. Pyogenic liver abscess as the initial manifestation of underlying hepatocellular carcinoma. *Am J Med* 2011; 124:1158.

317. Kew MC. Tumors of the liver. In: Hepatology: A textbook of liver disease, Zakim D, Boyer T (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1996. p.1513.
318. Lai CL, Ng RP, Lok AS. The diagnostic value of the ratio of serum gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:41.
319. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1315.
320. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography. *J Clin Invest* 1992; 89:1958.
321. Tietge UJ, Schöfl C, Ocran KW, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:997.
322. Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58:2485.
323. Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H, et al. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence. *Hepatology* 1993; 18:1357.
324. Knill-Jones RP, Buckle RM, Parsons V, et al. Hypercalcemia and increased parathyroid-hormone activity in a primary hepatoma. Studies before and after hepatic transplantation. *N Engl J Med* 1970; 282:704.
325. Yen TC, Hwang SJ, Wang CC, et al. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1993; 13:311.
326. Steiner E, Velt P, Gutierrez O, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation. *Arch Surg* 1986;121:849.
327. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:371
328. Lim HW, Mascaró JM. The porphyrias and hepatocellular carcinoma. *Dermatol Clin* 1995; 13:135.

329. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13:414.
330. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000; 216:698.
331. Yoon KT, Kim JK, Kim do Y, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:104
332. Yi J, Gwak GY, Sinn DH, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013; 60:328
333. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009; 91:307.
334. Shao YY, Lu LC, Cheng AL, Hsu CH. Increasing incidence of brain metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the era of antiangiogenic targeted therapy. *Oncologist* 2011; 16:82
335. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 437-447
336. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 99–104.
337. Van den Bos IC, Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, de Man RA. Stepwise carcinogenesis of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: demonstration on serial MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 1071-1080
338. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 397-401

- 339.** Kim YK, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee SY, Chon SB, Lee JM. Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 149-157
- 340.** European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943
- 341.** Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, Valla DC, Vilgrain V, Paradis V, Degos F. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2012; 55: 800-806
- 342.** Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, Rodríguez-Lope C, Solé M, Ayuso C, Bruix J. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol* 2012; 56: 1317-1323
- 343.** Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, Henry L, Berger F, Bizollon T, Gaudin JL, Ducerf C. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 327-336
- 344.** Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-42.
- 345.** Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
- 346.** Sakamoto M. Pathology of early hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2: S135-S138

347. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224–29.
348. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62–67.
349. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995;22:983–93.
350. Jin GZ, Dong H, Yu WL, Li Y, Lu XY, Yu H, Xian ZH, Dong W, Liu YK, Cong WM, Wu MCA. novel panel of biomarkers in distinction of small well-differentiated HCC from dysplastic nodules and outcome values. *BMC Cancer*. 2013;27;13:161.
351. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014;272:635-654
352. Park YN, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2011; 36: 232-243
353. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 704-715
354. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-664
355. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236
356. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, Kudo M, Lee JM, Choi BI, Poon RT, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-474
357. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams TA, Are C, Bloomston PM, Chang DT, Clary BM, Covey AM, Ensminger WD, Iyer R, Kelley RK, Linehan D,

- Malafa MP, Meranze SG, Park JO, Pawlik T, Posey JA, Scaife C, Schefter T, Sigurdson ER, Tian GG, Vauthey JN, Venook AP, Yen Y, Zhu AX, Hoffmann KG, McMillian NR, Sundar H. Hepatobiliary cancers, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1152-1182
- 358.** Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14:15.
 - 359.** Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003; 39:208.
 - 360.** Llovet JM, Chen Y, Wurmback E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131:1758.
 - 361.** Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:361.
 - 362.** Crippin JS. Biopsy of suspicious liver nodules: does it change management? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:296.
 - 363.** Liu K, He X, Lei XZ, Zhao LS, Tang H, Liu L, Lei BJ. Pathomorphological study on location and distribution of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1946-1949
 - 364.** Qin S. The Guideline on Diagnosis and Treatment for Primary Liver Cancer (2011 version, in Chinese). *Chin Clin Oncol*. 2012 Sep;1(1):10
 - 365.** Navin N, Kendall J, Troge J, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*. 2011; 472:90–4. [PubMed: 21399628]Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010; 59:638–44.
 - 366.** Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35: 254–58.

367. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:725–34.
368. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009;50:746–54.
369. Caturelli E, Solmi L, Anti M, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut*. 2004; 53:1356–62.
370. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47:97–104.
371. El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. *Eur J Cancer* 2010; 46:1317.
372. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27:273.
373. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:64.
374. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005; 43:434.
375. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20:98.
376. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9:110.
377. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86:1404.

378. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999; 29:1704.
379. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:860.
380. Soreide O, Czerniak A, Bradpiece H, et al. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and a review of the literature. *Am J Surg* 1986; 151:518.
381. 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; 22:432.
382. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008; 134:1342.
383. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16:262.
384. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, Siu DY, Chan MH, Lau WY, Lai PB, Lam CW, Yeo W, Yu SC. Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 366-372
385. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 26-34
386. Song do S, Bae SH. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:258-267
387. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, Taketa K, Endo Y, Nagataki S. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993; 328: 1802-1806
388. Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, Satomura S, Matsuura S, Kawai T, Hirai H. A collaborative study for the evaluation of

- lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 5419-5423
- 389.** Song PP, Xia JF, Inagaki Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N, Tang W. Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):262-74
 - 390.** Gao J, Feng X, Inagaki Y, Song P, Kokudo N, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W. Des- γ -carboxy prothrombin and c-Met were concurrently and extensively expressed in hepatocellular carcinoma and associated with tumor recurrence. *Biosci Trends* 2012; 6: 153-159
 - 391.** Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 23559-23580
 - 392.** Song P, Feng X, Zhang K, Song T, Ma K, Kokudo N, Dong J, Tang W. Perspectives on using des- γ -carboxyprothrombin (DCP) as a serum biomarker: facilitating early detection of hepatocellular carcinoma in China. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 227-231
 - 393.** Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S. Highsensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49: 555-563
 - 394.** Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, Filmus J. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 89-97
 - 395.** Tangkijvanich P, Chanmee T, Komtong S, Mahachai V, Wisedopas N, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 129-137
 - 396.** Mukozu T, Nagai H, Matsui D, Kanekawa T, Sumino Y. Serum VEGF as a tumor marker in patients with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2013; 33: 1013-1021
 - 397.** Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, Wang N, Niu Y, Wu Z, Zhou J, Qiu SJ, Shi YH, Yu B, Tang N, Chu W, Wang M, Wu J, Zhang Z,

- Yang S, Gu J, Wang H, Qin W. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 817-826
398. Zhu WW, Guo JJ, Guo L, Jia HL, Zhu M, Zhang JB, Loffredo CA, Forgues M, Huang H, Xing XJ, Ren N, Dong QZ, Zhou HJ, Ren ZG, Zhao NQ, Wang XW, Tang ZY, Qin LX, Ye QH. Evaluation of midkine as a diagnostic serum biomarker in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3944-3954
 399. Mao Y, Yang H, Xu H, Lu X, Sang X, Du S, Zhao H, Chen W, Xu Y, Chi T, Yang Z, Cai J, Li H, Chen J, Zhong S, Mohanti SR, LopezSoler R, Millis JM, Huang J, Zhang H. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma. *Gut* 2010; 59: 1687-1693
 400. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, Comunale MA, D'Amelio A, Lok AS, Block TM. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 43: 1007-1012
 401. Porta C, De Amici M, Quaglini S, Paglino C, Tagliani F, Boncimino A, Moratti R, Corazza GR. Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 353-358
 402. Hsia CY, Huo TI, Chiang SY, Lu MF, Sun CL, Wu JC, Lee PC, Chi CW, Lui WY, Lee SD. Evaluation of interleukin-6, interleukin-10 and human hepatocyte growth factor as tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 208-212
 403. Borel F, Konstantinova P, Jansen PL. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:1371.
 404. Li L, Guo Z, Wang J, et al. Serum miR-18a: a potential marker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma screening. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2910.
 405. Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:781.
 406. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310:1427.

407. Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003; 37:1114.
408. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. *Hepatology* 1993; 18:990.
409. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, 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; 101:2038.
410. Kew MC, Wolf P, Whittaker D, Rowe P. Tumour-associated isoenzymes of gamma-glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1984; 50:451.
411. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Clinical evaluation of urinary transforming growth factor-beta1 and serum alpha-fetoprotein as tumour markers of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75:1460.
412. Hamazaki K, Gochi A, Shimamura H, et al. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:229.
413. Takahashi H, Saibara T, Iwamura S, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and tumor size in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19:1414.
414. Na K, Jeong SK, Lee MJ, et al. Human liver carboxylesterase 1 outperforms alpha-fetoprotein as biomarker to discriminate hepatocellular carcinoma from other liver diseases in Korean patients. *Int J Cancer* 2013; 133:408.
415. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma (2013 version). Kanehara, Tokyo, Japan: Hepatology. JSo, 2013 (in Japanese) Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011; 29: 339-364
416. NHaFP Commission. The Guideline on Diagnosis and Treatment for Primary Liver Cancer (2011 version, in Chinese). Accessed 16 March, 2015.

417. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma (2013 version). Kanehara, Tokyo, Japan: Hepatology. JSo, 2013 (in Japanese)
418. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Accessed April 5, 2015.
419. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, Marrero JA. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for earlystage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47
420. Paul SB, Gulati MS, Sreenivas V, Madan K, Gupta AK, Mukhopadhyay S, Acharya SK. Evaluating patients with cirrhosis for hepatocellular carcinoma: value of clinical symptomatology, imaging and alpha-fetoprotein. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 117-123
421. Barletta E, Tinessa V, Daniele B. Screening of hepatocellular carcinoma: role of the alpha-fetoprotein (AFP) and ultrasonography. *Recenti Prog Med* 2005; 96: 295-299; quiz 328
422. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 235-251, vi
423. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alphafetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 1989; 64: 2117-2120
424. Zhou XD, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Wu ZQ, Qin LX, Ma ZC, Sun HC, Qiu SJ, Yu Y, Ren N, Ye QH, Wang L, Ye SL. Intrahepatic cholangiocarcinoma: report of 272 patients compared with 5,829 patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1073-1080
425. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39: 1076-1084
426. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379:1245–55.
427. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56:908–43.
428. Chengyuan Peng, Slávka Kašćáková, Franck Chiappini, Natalia Olaya, Christophe Sandt, Ibraheem Yousef, Didier Samuel, Paul Dumas, Catherine

- Guettier and François Le Naour. Discrimination of cirrhotic nodules, dysplastic lesions and hepatocellular carcinoma by their vibrational signature. *J Transl Med*. 2016 Jan 12;14(1):9.
429. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:519–524.
 430. Duseja A. Staging of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Aug;4(Suppl 3):S74-9.
 431. Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2002;8:385–392.
 432. 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;3:133–141.
 433. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–338.
 434. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000;32:679–680.
 435. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer*. 1985;56:918–928.
 436. Chung H, Kudo M, Takahashi S, et al. Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: Japan integrated staging score, new Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification, and Tokyo score. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:445–452.
 437. Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, et al. Prospective validation of the Chinese University Prognostic Index and comparison with other staging systems for hepatocellular carcinoma in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:340–347.
 438. Shouval D. HCC: what's the score? *Gut*. 2002;50:749–750.
 439. Sirivatanauksorn Y, Tovikkai C. Comparison of staging systems of hepatocellular carcinoma. *HPB Surg*. 2011;2011:818217.
 440. Levy I, Sherman M, The Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP,

- Okuda, and Child Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50:365–369.
441. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*. 2005; 25:133-142
 442. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17:485-489.
 443. Schwartz, JM, Larson, AM, Gold, PJ, et al. Hepatocellular carcinoma: A one year experience at a tertiary referral center in the United States (abstract). *Hepatology* 1999; 30:278A
 444. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology*. 2006; 49(1-2):82-90
 445. Omata M, Yoshida H, Shiratori Y. Prevention of hepatocellular carcinoma and its recurrence in chronic hepatitis C patients by interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct;3(10 Suppl 2):S141-3
 446. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatocholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:401-405.
 447. De Lope CR, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012; 56(Suppl 1):S75–87.
 448. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005; 41:1407–32.
 449. Toso C, Mentha G, Majno P. Selection of patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: need to combine alpha-fetoprotein with morphology? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010; 9:460–1.
 450. Llovet JM, Pena CE, Lathia CD, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012; 18:2290–300.
 451. Govaere O, Komuta M, Berkers J, et al. Keratin 19: a key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas. *Gut*. 2014; 63:674–85.
 452. Navin N, Kendall J, Troge J, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*. 2011; 472:90–4.

- 453.** Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models. *Hepatology*. 2010; 51:12–15.
- 454.** Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012; 13:e11–22.
- 455.** Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012; 57:675–88.
- 456.** Prasad KR, Young RS, Burra P, et al. Summary of candidate selection and expanded criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a review and consensus statement. *Liver Transpl*. 2011; 17(Suppl 2):S81–9.
- 457.** Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; 31:864–71.
- 458.** Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2012; 56:149–56.
- 459.** Chan KY, Wong CM, Kwan JS, et al. Genome-wide association study of hepatocellular carcinoma in Southern Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *PLoS ONE*. 2011; 6:e28798.
- 460.** McCaughan GW. Early hepatocellular carcinoma—is there such a thing as too early? *J Hepatol*. 2013; 58:210–11.
- 461.** Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60:646–9.
- 462.** Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011; 141:141–9.
- 463.** Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010; 52:762–73.
- 464.** Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol

- injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005; 54:1151–6.
465. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009; 49:453–9.
466. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010; 52:380–8.
467. Liao XF, Yi JL, Li XR, Deng W, Yang ZF, Tian G. Angiogenesis in rabbit hepatic tumor after transcatheter arterial embolization. *World J Gastroenterol* 2004;10:1885- 1889.
468. Shim JH, Park JW, Kim JH, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2008;99:2037-2044.
469. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, et al. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24:509–17.
470. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JJ. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:464-473.
471. Song M.J and Bae S.H. Newer treatments for advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 2014;29:149-155.
472. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma—an impossible meta-analysis? *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:111– 26.
473. Leung TW, Johnson PJ. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2001;28:514–20.
474. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
475. Cheng AL, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer* 2012;48:1452-1465.

476. Kudo M. Signaling pathway and molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2011;29:289-302.
477. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129-3140.
478. Choi GH, Shim JH, Kim MJ, et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses. *Radiology* 2013;269:603-611.
479. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2004-2011.
480. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2003;27:30-35.
481. Park MS, Kim SU, Park JY, et al. Combination treatment of localized concurrent chemoradiation therapy and transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:165-173.
482. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–99.
483. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993; 218: 145–51.
484. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
485. Bhoori S, Schiavo M, Russo A, Mazzaferro V. First-line treatment for hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? *Transplant Proc* 2007; 39: 2271-2273

486. Beard RE, Hanto DW, Gautam S, Miksad RA. A comparison of surgical outcomes for noncirrhotic and cirrhotic hepatocellular carcinoma patients in a Western institution. *Surgery* 2013; 154: 545-555
487. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022
488. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, Conci S, Pachera S, Iacono C, Guglielmi A. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5083-5088
489. Kawano Y, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Shibata K, Ohta M, Kitano S. Short- and long-term outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with concomitant esophageal varices in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1670-1676
490. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, Opocher E, Azoulay D, Cherqui D. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child- Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013; 15: 78-84
491. Barbier L, Fuks D, Pessaux P, Muscari F, Le Treut YP, Faivre S, Belghiti J. Safety of liver resection for hepatocellular carcinoma after sorafenib therapy: a multicenter case-matched study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3603-3609
492. Wong TC, Lo CM. Resection strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 273-281
493. Young AL, Malik HZ, bu-Hilal M, et al. Large hepatocellular carcinoma: time to stop preoperative biopsy. *J Am Coll Surg.* 2007;205(3):453–462
494. Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(1):65–75. ix.
495. Wang BW, Mok KT, Liu SI, et al. Is hepatectomy beneficial in the treatment of multinodular hepatocellular carcinoma? *J Formos Med Assoc.* 2008;107(8):616–626.

496. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(5):364–373.
497. Mittler J, McGillicuddy JW, Chavin KD. Laparoscopic liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2011;15(2):371–384.
498. Kishi Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Hepatocellular carcinoma: current management and future development-improved outcomes with surgical resection. *Int J Hepatol*. 2011;2011:728103.
499. Liu F, Wei Y, Wang W, et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma within UCSF criteria after liver resection. *PLoS One*. 2012;7(11):48932.
500. Resection for Hepatocellular Carcinoma Hariharan Ramesh Lakeshore Hospital & Research Center, Cochin, Kerala, India
501. Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegnù L, Vivarelli M, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Bolondi L, Pinna AD. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 413-422
502. Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, Shen F, Yan Z, Wu M. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3137-3144
503. Teh SH, Christein J, Donohue J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(9):1207–1215.
504. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for endstage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl*. 2006;12(6):966–971.
505. Raza A, Sood GK. Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 21;20(15):4115-27.

506. Nishikawa H, Kimura T, Kita R, Osaki Y. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2013;29:558-568
507. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47:82–9.
508. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western Centers. *Hepatology*. 2013;57:1426–35.
509. Lee JI, Lee JW, Kim YS, et al. Analysis of survival in very early hepatocellular carcinoma after the resection. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45:366–71.
510. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794-802
511. Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-5460
512. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 300-307
513. Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;27:51–8.
514. Wang JH, Wang CC, Hung CH, et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56:412–8.

- 515.** Chung MH, Wood TF, Tsioulis GJ, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. A phase 2 trial. *Surgery Endoscopy*. 2001;15:1020–6.
- 516.** Ballem N, Berber E, Pitt T, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up. *HPB* 2008;10:315–20.
- 517.** Santambrogio R, Opocher E, Zuin M, et al. Surgical resection versus laparoscopic radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class: a liver cirrhosis. *Annals of Surgical Oncology* 2009;16:3289–98.
- 518.** De la Serna S, Vilana R, Sanchez-Cabus S, et al. Results of laparoscopic radiofrequency ablation of HCC. Could the location of the tumour influence a complete response to treatment? A single European experience. *HPB* 2015;17:387–93.
- 519.** Santambrogio R, Barabino M, Bruno S, et al. Long-term outcome of laparoscopic ablation therapies for unresectable hepatocellular carcinoma: a single European center experience of 426 patients. *Surgical Endoscopy*. Aug 2015.
- 520.** Santambrogio R, Opocher E, Costa M, et al. Survival and intrahepatic recurrences after laparoscopic radiofrequency of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Journal of Surgical Oncology* 2005;89:218–26.
- 521.** Santambrogio R, Bruno S, Kluger MD, Costa M, Salceda J, Belli A, Laurent A, Barabino M, Opocher E, Azoulay D, Cherqui D. Laparoscopic ablation therapies or hepatic resection in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2016 Feb;48(2):189-96.
- 522.** Torzilli G, Montorsi M, Donadon M, et al. Radical but conservative is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach. *Journal of the American College of Surgeons* 2005;201:517–28.
- 523.** Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *European Organization for Research*

- and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205–16.
524. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207–14.
 525. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit? *J Hepatol* 2012; 56: 984-986
 526. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739
 527. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171
 528. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-1916
 529. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, Vauthey JN, Choti MA, De Santibanes E, Donadon M, Morengi E, Makuuchi M. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013; 257: 929-937
 530. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1532–8.
 531. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099–109.

532. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31
533. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, Alkis N, Karaoglu A, Tarhan O, Unek T and Yilmaz U. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenter Study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):683–688
534. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 962-972
535. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 143-154
536. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472
537. Tan A, Yeh SH, Liu CJ, Cheung C, Chen PJ. Viral hepatocarcinogenesis: from infection to cancer. *Liver Int* 2008; 28:175-188
538. Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 657-663
539. Kaya Ö. hepatosellüler kanserli hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri ve bunların klinik seyir ve prognoz üzerine etkileri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2011
540. Wang LY, You SL, Lu SN, Ho HC, Wu MH, Sun CA, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2003;14:241-50.

541. Tu JT, Gao RN, Zhang DH, Gu BC. Hepatitis B virus and primary liver cancer on Chongming Island, People's Republic of China. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:213-5.
542. Oshima A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I, Yamano H, Tanaka M. Follow-up study of HBs Ag-positive blood donors with special reference to effect of drinking and smoking on development of liver cancer. *Int J Cancer* 1984;34:7759
543. Mori M, Hara M, Wada I, Hara T, Yamamoto K, Honda M, et al. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol* 2000;151:131-9
544. Roberts SK, Kemp W. Hepatocellular carcinoma in an Australian tertiary referral hospital 1975-2002: change in epidemiology and clinical presentation. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 191-6.
545. Cucchetti A, Trevisani F, Pecorelli A, et al. Estimation of lead-time bias and its impact on the outcome of surveillance for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 333-41
546. Rougier P, Mitry E, Barbaire JC, Taieb J. Hepatocellular carcinoma (HCC): an update. *Semin Oncol* 2007;34(2 Suppl 1):S12-20.
547. John TG, Garden OJ. Needle track seeding of primary and secondary liver carcinoma after percutaneous liver biopsy. *HPB Surg* 1993; 6:199
548. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, et al. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89:757.
549. Silva MA, Hegab B, Hyde C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1592.
550. Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One* 2014; 9: 92062
551. Özer B, Serin E, Yılmaz U, Gümürdülü Y, Saygılı Ö.B, Selçuk Kaya F, Boyacıoğlu S. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular

- carcinoma: Results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (2): 85-90
552. Chan AC, Poon RT, Ng KK, Lo CM, Fan ST, Wong J. Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by screening. *Ann Surg* 2008;247: 666-73.
 553. Dursun M, Ertem M, Yilmaz S, et al. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 15-9.
 554. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 494-8.
 555. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, et al. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat* 2010;
 556. Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sanduijav R, Khajidsuren O, Dagvadorj B, Mizokami M. High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia; association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses. *J Med Virol* 2006; 78: 1688-1695
 557. Oliveri F, Brunetto MR, Actis GC, Bonino F. Pathobiology of chronic hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma (HCC). *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 498-502
 558. Nsikak J. Umoh, Olufunmilayo A. Lesi, Maimuna Mendy, Ebrima Bah, Aliu Akano, Hilton Whittle, Pierre Hainaut and Gregory D. Kirk Aetiological differences in demographical, clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma in The Gambia *Liver Int.* 2011 Feb;31(2):215-21
 559. Kirk GD, Bah E, Montesano R. Molecular epidemiology of human liver cancer: insights into etiology, pathogenesis and prevention from The Gambia, West Africa. *Carcinogenesis* 2006 Oct;27(10):2070-82.
 560. Kirk GD, Lesi O.A., Mendy M, Akano AO, Sam O, Goedert JJ, Hainaut P, Hall AJ, Whittle H and Montesano R. The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology*, 2004;39:211–219

- 561.** Umoh NJ, Lesi OA, Mendy M, Bah E, Akano A, Whittle H, Hainaut P, Kirk GD. Aetiological differences in demographical, clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma in The Gambia. *Liver Int.* 2011 Feb;31(2):215-21
- 562.** Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, Baldi M, Forzani B, Piantino P, Ponzetto A, Bonino F. Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1134-1136

