



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

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA ASPİRİN KULLANIMININ YAŞAM SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hakan AKTAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Ümit KARAOĞULLARINDAN

ADANA

2022



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

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA ASPİRİN KULLANIMININ YAŞAM SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hakan AKTAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Ümit KARAOĞULLARINDAN

ADANA

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, gerek teorik gerekse pratik yaklaşım konusunda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmamda çok emeği olan ve akademik fikirleri ile bana yol gösteren saygıdeğer tez danışman hocam Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince, sürekli yanımda olan ve ailemeden biri olarak gördüğüm Dr. Berk GÜL'e, olabildiğince huzurlu ve adil bir asistanlık süreci geçirmemiz için emek gösteren Dr. Mustafa KARADEPE'ye,

En büyük hayâlim olan hekimlik mesleğini yapabilmek adına hayatımın her aşamasında yanımda olup beni bugünlere getiren annem Elif AKTAN'a, babam Hakkı AKTAN'a ve kardeşim Hazal AKTAN'a,

Uzmanlık eğitimim sürecince en zorlu dönemlerde her zaman manevi desteğini yanımda hissettiğim, beni anlayışla karşılayan, her daim yanımda olan sevgili eşim Gözde AKTAN'a en içten teşekkürü bir borç bilirim.

KISALTMALAR LİSTESİ

KC : Karaciğer
ALT : Alanin Aminotransferaz
ALP : Alkalen Fosfataz
AST : Aspartat Aminotransferaz
INR : Uluslararası Normalleştirme Oranı (International Normalized Ratio)
HBV : Hepatit B Virüsü
HCV : Hepatit C Virüsü
HDV : Hepatit D Virüsü
HSK : Hepatosellüler Karsinom
NASH : Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH : Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
PBS : Primer Biliyer Siroz
MELD : Son dönem karaciğer hastalığı için model (Model for End Stage Liver Disease)
CPS : Child-Pugh-Turcotte score
BCLC : Barselona Klinik Kanser Evreleme Sistemi (Barcelona Clinical Cancer Staging System)
CEA : Karsinoembriyonik Antijen
AFP : Alfafetoprotein
BT : Bilgisayarlı Tomografi
MR : Manyetik Rezonans
FDG-PET BT : F-18 Florodeoksiglukoz -Pozitron Emisyon Tomografi
ECOG : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)
PS : Performans Statüsü
TAKE : Transarteriyel Kemoembolizasyon
TARE : Transarteriyel Radyoembolizasyon
OATP : Organik Anyonik Transport Polipeptitler
AA : Araşidonik Asit
COX : Siklooksijenaz
PFA : Platelet Fonksiyon Analizi
NSAİİ : Non-Steroida Anti-İnflamatuar İlaç

TABLolar

Sayfa

Tablo-1	→ Karaciğer benign ve malign lezyon tipleri	5
Tablo-2	→ HSK'da ana prognostik faktörler	10
Tablo-3	→ LIRADS Sınıflamasında bakılan parametreler.....	13
Tablo-4	→ Okuda Evreleme Sistemi	14
Tablo-5	→ Child-Pugh Sınıflaması	14
Tablo-6	→ TNM Evreleme Sistemi.....	15
Tablo-7	→ CLIP Skorlama Sistemi	15
Tablo-8	→ Demografik ve Etyolojik Özellikleri	26
Tablo-9	→ Kanama Sıklığı.....	27
Tablo-10	→ Tümörün Morfolojik Özellikleri.....	28
Tablo-11	→ Tümörün Histopatolojik Özellikleri	29
Tablo-12	→ Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler (Tüm Hastalar)	30
Tablo-13	→ Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler (Statin Kullananlar Hariç).....	31

ŞEKİLLER

Şekil-1	→ Hepatosellüler Karsinom Etyolojik Faktörler	8
Şekil-2	→ Barcelona Clinic Karaciğer Kanseri (BCLC) Evreleme Ve Tedavi Algoritması	16
Şekil-3	→ BCLC Evresine göre Tedavi Önerileri	17
Şekil-4	→ Aspirin'in, Dozuna Göre Damarsal Olaylarda Etkinliği	20

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada aspirin kullanan HSK hastalarında, aspirin kullanımının survey üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2014 – Ocak 2022 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran HSK tanılı hastalarla gerçekleştirildi. Toplamda 540 hasta incelendi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 300 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen toplam 300 hastanın 104'ü (%34.6) aspirin kullanırken, 196 hasta (%65.4) aspirin kullanmıyordu. Her iki grupta da belirgin erkek dominansı mevcut olup (sırasıyla %79.6 ve %80.8), gruplar arasında fark izlenmedi ($p=0.808$). Etiyolojik faktörler açısından her iki grupta da en sık neden Hepatit B olarak izlendi. Sirotik zemin açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.978$). Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p:0.430$, $p:0.793$). Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi sıklığı aspirin kullanan grupta anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.05$).

Sonuç: Yaşam süreleri açısından değerlendirildiğinde, aspirin kullanan hasta grubunda yaşam süresinin anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p=0.001$).

Anahtar Sözcükler: Aspirin, Hepatosellüler karsinom, Survey

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver, originating from hepatocytes, which are epithelial cells of the liver. It constitutes approximately 90% of primary liver cancers. The incidence of HCC has been increasing in recent years. It usually occurs in the presence of chronic liver disease and cirrhosis, however, HCC can develop in non-cirrhotic livers (eg, NASH)

Viral hepatitis is the most important factor in hepatocellular carcinoma etiology. In the development of hepatocellular carcinoma; first, inflammation develops, followed by necrosis, fibrosis, and regeneration, respectively. Fibrosis and regeneration are the most important pathophysiological indicators of cirrhosis. Dysplastic nodule, early HCC and absolute HCC develop respectively from regeneration nodules.

After the diagnosis of HCC , staging is required for appropriate treatment selection. The choice of treatment is determined by the patient.

Although it is more common in men than women, the male/female ratio is approximately 3:1. In low-risk populations such as the USA, Canada. It is seen in older ages such as 75 years and older. However, a similar pattern is seen in many high-risk Asian populations. In high-risk African populations, it peaks between the ages of 60-65 in men and between the ages of 65-70 in women.

Hepatocarcinogenesis; occurs as a result of one and/or more multi-step mechanisms at the cellular and molecular levels. The transformation of hepatocytes into malignant cells as a result of molecular and histological changes is a multistep process. Although the gold standard diagnosis of the tumor is histopathology, it can be diagnosed non-invasively with the imaging and laboratory methods developed recently.

In patients diagnosed with hepatocellular carcinoma, clinical staging must be performed to assess prognosis and plan treatment. For staging; many staging systems have been used, such as Okuda staging system, Tumor-Node-Metastasis (TNM) system, Liver Cancer Italian Program (CLIP), Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC).

Treatment options can be listed as: liver transplant, Radiofrequency ablation, microwave ablation and cryoablation, Percutaneous ethanol or acetic acid ablation, Irreversible electroporation, Transarterial chemoembolization (TAKE), Transarterial radioembolization (TARE), Radiation therapy and stereotactic radiation therapy, Systemic chemotherapy with cytotoxic agents and molecular targeted therapies, Immunotherapy

HCC is an inflammation-related cancer. Chronic inflammation occurs as a result of vicious cycles of hepatocyte damage, inflammation, necrosis, and regeneration that cause fibrosis, cirrhosis, and genomic instability. This necro-inflammatory process in the liver; platelets promote the accumulation of inflammatory and immune cells.

The proinflammatory COX-2 enzyme is overexpressed in activated hepatic stellate cells and in inflammatory cancers including hepatocellular carcinoma. COX-2 overexpression activates profibrotic and proliferative signaling cascades, including protein kinase 3, nuclear factor κ B pathways. Selective COX-2 inhibition reduces liver fibrosis, portal hypertension and proliferation of liver cancer cells.

We have seen that patients using aspirin have a longer life expectancy, although they are older and have more comorbid diseases. When evaluated in terms of bleeding, it was observed that all bleedings in the aspirin group were acute erosive gastritis or mucosal bleeding. Varicose bleeding was not observed in the aspirin group. No bleeding-related mortality was observed

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	II
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1 Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi	2
2.1.2 Yaş.....	2
2.1.3 Cinsiyet ve Irk	2
2.1.4 Coğrafi Varyasyon	2
2.2 Hepatosellüler Kanser İçin Risk Faktörleri	3
2.2.1 Hepatit B Virüsü.....	3
2.2.2 Hepatit C Virüsü.....	3
2.2.3 Alkol Tüketimi	3
2.2.4 Sigara Dumanı.....	4
2.2.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	4
2.2.6 Toksin Maruziyeti	4
2.2.7 Otoimmün Ve Kolestatik Karaciğer Hastalığı	4
2.2.8 Hereditör Hemokromatozis ve Aşırı Demir Birikimi.....	4
2.2.9 Diğer Metabolik Karaciğer Hastalığı	4
2.2.10 Tip 2 Diyabet, Obezite ve Dislipidemi.....	4
3.KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	5
4.HEPATOKARSİNOGENEZ	6
5.HEPATOSELLÜLER KANSER'DE TANI.....	9
5.1 BİYOPSİ.....	9
5.2 HİSTOPATOLOJİ	9
6.HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA TANISINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	11
6.1 Ultrasonografi.....	11
6.2 Bilgisayarlı Tomografi	12
6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
6.3.1 LI-RADS Sınıflaması	13
7. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA EVRELEME.....	14
7.1 OKUDA EVRELEME SİSTEMİ.....	14
7.2 CHİLD-PUGH SINIFLAMASI	14
7.3 TNM EVRELEME SİSTEMİ	15
7.4 CLIP SKORLAMA SİSTEMİ	15
7.5 BCLC EVRELEME SİSTEMİ.....	16
8.HEPATOSELLÜLER KARSİNOMADA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	17
9.ASPİRİN	18
9.1. Aspirin Nasıl Antitrombositler Etki Meydana Getirir?	18
9.2. Aspirinin Farmakokinetiği	18

9.3. Aspirinin Yan Etkileri	19
9.4. Aspirinin Klinik Pratikteki Yeri	19
9.4.1. Birincil Korumda Aspirinin Yeri	19
9.4.2. İkincil Korumda Aspirinin Yeri	19
9.4.3. Plasental Yetersizlikte Aspirin	20
9.4.4. Derin Ven Trombozu (Dvt).....	20
9.5 EN UYGUN ASPIRİN DOZU HANGİSİDİR?	20
9.6 ASPIRİN DİRENCİ	20
10 ASPIRİNİN OLASI ANTİKANSER MEKANİZMALARI.....	22
11. GEREÇ VE YÖNTEM	24
11.1. Çalışma Tasarımı.....	24
11.2. İstatistiksel analiz	25
12. BULGULAR	26
13. TARTIŞMA	32
14. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
15. KAYNAKLAR.....	39



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğer epitel hücresi hepatositlerden köken alan ve karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörüdür. Primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur (1). HSK insidansı son yıllarda giderek artmaktadır. Genellikle kronik karaciğer hastalığı ve siroz varlığında ortaya çıkmaktadır, bununla birlikte sirotik olmayan karaciğerde de HSK gelişebilmektedir (örn; NASH) (2).

Hepatosellüler karsinom etyolojisinde en önemli etken viral hepatitlerdir. Hepatosellüler karsinom gelişiminde ilk önce inflamasyon, sonra sırasıyla nekrozis, fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrosiz ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir. Rejenerasyon nodüllerinden sırayla displastik nodül, erken HSK ve mutlak HSK gelişir (3,4).

HSK tanısı konulduktan sonra uygun tedavi seçimi açısından evrelendirme gerekmektedir. Tedavi seçimi hastaya göre belirlenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.1. Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi

Hepatosellüler Karsinom, dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı kanserdir (5,6) Ayrıca; dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Beş yıllık sağkalım oranı %18 ile hepatosellüler karsinom, gastrointestinal sistem tümörleri içinde pankreas kanserinden sonra en ölümcül ikinci tümördür (7).

2.1.2.Yaş

HSK'da küresel yaş dağılımı; bölgeye ve bölgedeki insidans oranlarına, cinsiyet ve muhtemelen etyolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Neredeyse tüm bölgelerde kadınlardaki yaş piki erkeklerden 5 yaş daha fazladır. Düşük riskli populasyonlarda (ABD, Kanada gibi) 75 yaş ve üzeri gibi daha ileri yaşlarda görülürken, yüksek riskli birçok Asya populasyonunda da benzer patern görülür. Buna karşılık, yüksek riskli Afrika populasyonlarında erkeklerde 60-65'li yaşlarda pik yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüşe geçer. Bu yaş gruplarındaki değişiklik sıklıkla popülasyondaki dominant olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Özellikle, hepatit C virüsü (HCV) taşıyıcıları yetişkindöneminde bu virüsü alırken, hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşılır (8).

2.1.3.Cinsiyet ve Irk

HSK'daki cinsiyet farklılıkları, hem davranışsal risk faktörleri hem de biyolojik faktörler ile ilişkili görünmektedir. HSK, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekle birlikte erkek/kadın oranı yaklaşık 3:1'dir. Tam olarak anlaşılmassa da, cinsiyet dağılımındaki farklılıkların hepatit taşıyıcı durumlarındaki varyasyonlardan, çevresel toksinlere maruziyetten ve/veya östrojenin potansiyel olarak koruyucu etkilerinden (interlökin-6'nın inhibisyonu aracılığıyla) kaynaklandığı düşünülmektedir (9,10).

2.1.4.Coğrafi Varyasyon

Dünyada Hepatosellüler Karsinoma sıklığının coğrafi konuma göre dağılımı incelendiğinde; vakaların %72'sinin Asya'da, % 10'unun Avrupa'da, % 8'inin Afrika'da, % 5'in Kuzey Amerika'da ve yüzde 5'inin Latin Amerika'da meydana geldiği tahmin edilmektedir (14). HSK prevalansındaki farklılıklar, farklı etyolojik nedenlerden (hepatit virüsleri, çevresel patojenlere maruziyet) kaynaklanmaktadır. Hastalık yükü, endemik HBV enfeksiyonu olan (HBsAg prevalansının %8 veya daha fazla olduğu) bölgelerde, örneğin Sahra altı Afrika ve Doğu Asya'da en yüksektir (11).

2.2.Hepatosellüler Kanser İçin Risk Faktörleri

Hepatosellüler Karsinoma gelişimi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmış olup kronik viral hepatitler (HBV / HCV) başlıca en önemli sebeplerdir. Viral hepatit ile ilişkili vakaların yüzde 50'den fazlası kronik HBV enfeksiyonuyla ve vakaların yüzde 20'si kronik HCV enfeksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (12). Kronik viral hepatitlerin dışında, aşırı alkol tüketimine bağlı alkolik karaciğer hastalığı, Aflatoksin B1 gibi toksin içeren yiyeceklere maruziyet ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili sirozun, HSK için giderek yaygınlaşan bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (13). Bu risk faktörlerinin ortak noktası, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozuna yol açmasıdır (14). Bununla birlikte kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar siroz olmasa bile HSK için risk altındadır. Belirtilen tüm bu risk faktörleri önlenabilir nedenlerdir (15).

Uzun süreli takiplerde, sirozlu hastaların 1/3' ünün yaşamları boyunca HSK geliştirdiği saptanmıştır. Burada siroz zemininde HSK gelişiminin yıllık insidansı %1 ila %8 arasında olduğu saptanmıştır (16,17).

Hepatosellüler kanser için risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Viral hepatitler: HBV, HCV, HDV
- 2) Yaşam tarzı faktörleri: Alkol, tütün
- 3) Çevresel toksinler: Aflatoksin B1, M1
- 4) Metabolik faktörler: NASH, diyabetes mellitus (DM), obezite, dislipidemi
- 5) Genetik yatkınlık: Hemokromatoz, alfa1 antitripsin eksikliği, akut intermittan porfiria

2.2.1.Hepatit B virüsü

İnsanlarda kronik ve kalıcı enfeksiyona sebep olan hepatotropik özellik gösteren, Hepadnaviridae ailesinden bir DNA virüsüdür (18). Gelişmekte olan ülkelerde HSK gelişiminde en sık etyolojik neden olarak karşımıza çıkar (19). Tüm dünyada görülen HSK'ların %54'ünde etyolojiden sorumlu ajan olup toplamda en sık HSK sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (20). HBV, karaciğerde fibrozis- siroz ve HSK'ya sebep olmaktadır (21).

2.2.2.Hepatit C virüsü

HBV gibi insanlarda kronik ve kalıcı enfeksiyona sebep olan, hepatotropik özellik gösteren, ancak farklı olarak Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür (22). HBV gibi kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK'ya neden olan önemli nedenlerdendir (23). Gelişmiş ülkelerde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve HCV enfeksiyonu HSK gelişiminde en sık etyoloji olarak karşımıza çıkmaktadır (24).

2.2.3.Alkol tüketimi

Alkolik yağlı karaciğer alkolik steatohepatite, bunun ilerleyen dönemlerinde karaciğerde fibroze, takiben siroza ve sonuç olarak HSK gelişimine sebep olmaktadır (25). Uzun süre, günlük 50-70 gr üstü alkol tüketiminin olması, alkole bağlı karaciğer hasarına sebep olur (26). Alkol metabolizmasının ilk ürünü olan aset aldehit; DNA metilasyonu, CYP2E1 indüksiyonu ve oksidatif stres aracılığıyla sinerjistik yollarla hepatokarsinogeneizde rol oynamaktadır (27).

2.2.4.Sigara dumanı

N-nitrozodimetilamin, 4-aminobifenil, arsenik ve vinil klorid gibi birkaç tane hepatokarsinojen içermektedir (28).

2.2.5.Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Sıklıkla karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda yapılan karaciğer görüntülemesinde; karaciğer yağlanması ile tanı alırlar. Hepatosteatoz devam ederse karaciğer hücrelerinde inflamasyona sebep olarak steatohepatit, fibrozis, siroz ve en son olarak HSK gelişimine sebep olur (29).

2.2.6.Toksin maruziyeti

HSK gelişimine sebep olan major toksinler başlıca aflotoksin B1-M1 ve vinil kloriddir (26). Aflotoksin B1 ve M1; Aspergillus flavus ve Aspergillus parasiticus tipi mantarlar tarafından üretilen ve yiyeceklerde bulunan mikotoksindir (27). Özellikle HBV'nin sık görüldüğü Afrika ve Asya ülkelerinde toksin maruziyeti de önemli risk faktörlerinden olup HSK gelişimi riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (29). CYP450 enzimi ile metabolize olup karaciğer hücre DNA'sına P53 tümör süpresör geni üzerinden etki eden ve karaciğere hasar veren metabolitlere dönüşürler (27). Aflotoksine kronik maruziyet HSK için bağımsız bir risk faktörüdür ve ayrıca kronik HBV enfeksiyonu ile sinerjik etki oluşturarak HSK riskini 60 kata kadar arttırabilmektedir (30).

2.2.7.Otoimmün ve Kolestatik Karaciğer Hastalığı

Otoimmün karaciğer hastalığının HSK'ya ilerleme riski nispeten düşüktür (31). Otoimmün hepatit (OIH) olan hastalarda HSK gelişme riski yıllık %1,1 ile %1,9 arasında izlenmektedir (32). Primer biliyer sirozda (PBS) ise HSK insidansı tam olarak belirlenememiştir. Çünkü PBS'nin prevalansı düşüktür, ancak PBS'nin HSK için yüksek risk taşıdığı kabul edilir (31).

2.2.8.Herediter hemokromatozis ve Aşırı Demir Birikimi

Herediter hemokromatoz, HSK gelişme riskini yaklaşık olarak 20 kat arttırmaktadır (33). Herediter hemokromatoziste HSK insidansının %8-10 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir ve bu hastalarda HSK vakalarının neredeyse tamamı sirozlu hastalarda görülmektedir. Diğer birçok karaciğer hastalığında olduğu gibi, anormal düzeyde hepatik demir birikiminin hepatokarsinojenik olup olmadığı veya HSK gelişiminin sadece sirozun bir sonucu olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Küçük vaka serilerinde ve bazı hayvan modellerinde, sekonder hemokromatozis olgularında HSK'nın siroz yokluğunda da ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir ve buna bağlı olarak da demirin kendisinin hepatokarsinojenik olduğu düşünülmektedir (34)

2.2.9.Diğer Metabolik Karaciğer Hastalıkları

α 1-antitripsin eksikliği (SERPINA1), glikojen depo hastalıkları (G6PC, SLC37A4), porfiri (HMBS, UROD), tirozinemi (FAH) ve Wilson hastalığı (ATP7B) gibi birçok kalıtsal metabolik karaciğer hastalığı HSK'ya duyarlılığı artırır(35)

2.2.10.Tip 2 Diyabet, Obezite ve Dislipidemi

Metabolik sendrom parametrelerinin HSK ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Burada bozulmuş kan glukozu ve dislipidemi aracılığıyla karaciğerde kronik inflamasyon ve oksidatif hasar yaparak hepatotoksisteye sebep olması ve HSK gelişim riskini arttırması bilinen nedenlerdendir (29)

3.KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Karaciğer tümörleri, primer ve sekonder tümörler olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. Primer tümörleri de benign ve malign karakterde olmak üzere 2 alt kategoriye ayrılır (36,37). Karaciğerin en sık primer benign tümörü kavernöz hemanjiyom, en sık primer malign tümörü; HSK'dır (38). Karaciğerin en sık malign tümörünü ise metastazlar (Özellikle; akciğer, meme, gastrointestinal sistem kaynaklı) oluşturmakta olup primer tümörlerden çok daha sık karşımıza çıkarlar(39). Metastatik lezyonlar portal ven sistemi aracılığı ile karaciğere ulaşırlar(40).

Karaciğer benign ve malign lezyon tipleri ayrıntılı olarak tablo 1'de gösterilmiştir

PRİMER BENİGN TÜMÖRLER	PRİMER MALİGN TÜMÖRLER
1.Epitel Kaynaklı Tümörler	1.Epitel Kaynaklı Tümörler
<u>A.Hepatosit Orjinli Tümörler</u> • Hepatosellüler Adenom • Fokal Nodüler Hiperplazi • Nodüler Rejeneratif Hiperplazi	<u>A. Hepatosit Orjinli Tümörler</u> •Hepatosellüler Karsinom •Hepatoblastom
<u>B.Kolanjiyosit Orjinli Tümörler</u> •Karaciğer Basit Kisti •Safra Kanalı Adenomu •Biliyer Kistadenom	<u>B. Kolanjiyosit Orjinli Tümörler</u> •Biliyer Kistadenokarsinom •Kolanjiyosellüler Karsinom
2. Mezenşimal Kaynaklı Tümörler	2.Mezenşimal Kaynaklı Tümörler
<u>A.Yağ doku kaynaklı</u> •Lipom •Miyolipom •Anjiyolipom	<u>A.Vasküler Tümörler</u> •Anjiyosarkom •Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma
<u>B. Vasküler Kaynaklı Tümörler</u> •Kapiller-Kavernöz-Sklerozan/Hyalinize Hemanjiyom •İnfantil Hemanjiyoendotelyom •PECOMA	<u>B. Kas Doku Kaynaklı Tümörler</u> •Leiomyosarkom •Rabdomiyosarkom
<u>C. Mezotel Kaynaklı Tümörler</u> •Benign Mezotelyoma	<u>C. Diğer Tümörler</u> •Embriyonel sarkom •Fibrosarkom
3. Mikst Tümörler	
•Benign Teratom •Hamartom	

Tablo-1: Karaciğer benign ve malign lezyon tipleri

4.HEPATOKARSİNOGENEZ

Hepatokarsinogenez; hücresel ve moleküler seviyelerde bir ve/veya daha fazla çok basamaklı mekanizmalar sonucu meydana gelmektedir. Burada, hepatositlerin moleküler ve histolojik değişiklikler sonucunda malign hücrelere dönüşümü, çok aşamalı bir süreçtir.

Etiyolojisi ne olursa olsun; karaciğerin kronik hasara ilk cevabı inflamasyondur. İnflamasyonu takiben rejenerasyon ve fibrozis meydana gelir. Siroz ve/veya ileri derecede fibrozis durumunda, çok sayıda fokal nodüler lezyon ortaya çıkar. Kronik karaciğer inflamasyonu; rejenerasyon, tekrarlayan hücre hasarı, hücre ölümü döngüsüne sebep olarak hücre düzeyinde epigenetik ve genetik değişikliklere yol açar (41). Bu genetik-epigenetik değişiklikler sonucunda bir veya birkaç hücre otonomi kazanarak kontrolsüz büyüme özelliği gösterir. Bu nodüler lezyonlarda meydana gelen sitolojik değişiklikler, HSK gelişimine yol açar (42,43).

Etiyolojilere göre, birkaç mekanizma HSK'nın patogeneze ve ilerlemesine katılır. Bu mekanizmalar, preneoplastik evrede ve kanserin başlangıç evresinde önemlidir (44,45). Örneğin, yeni veriler HCV'nün WNT ligandı gibi davranabildiğini göstermektedir. Ancak HCV aynı zamanda, RAS transaktivasyonundan ve p53 inaktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (45,46). Ayrıca, HCV enfeksiyonu karaciğer sirozunun temel nedenlerinden biridir ve sirozla birlikte olan birkaç alterasyon (mitojenik yolak aktivasyonu, TGF-alfa, oksidatif stress, immünolojik değişiklikler, NF-kB aktivasyonu gibi) HSK gelişimini predispoze edebilir (45,46). HBV'nin hepatokarsinogenezde rolü günümüzde giderek daha iyi anlaşılmaktadır. HBV-DNA, konak genomu ile entegre olur ve genomik instabilite, genetik aberrasyon, tümör süpresör genlerin promotor bölgelerine insersiyonlara yol açar ve HBx gibi onkoproteinleri sekrete eder (47-49). Aflatoksin B oldukça güçlü bir mutajendir ve aktif metaboliti DNA'da guanine ile reaksiyona girer ve mutasyona neden olur. Asya gibi Aflatoksin teması endemik olan bölgelerde ve Afrika gibi yoğun olduğu bölgelerde p53 geni kodon 249'da mutasyon gelişir ve HSK gelişimi ile bu mutasyon arasında güçlü bir ilişki vardır (45,46).

Benign rejeneratif nodüllerden (RN) düşük ve yüksek dereceli displastik nodüllere (DN), erken HSK ve son olarak ileri HSK'ya kadar çeşitli aşamalar mevcuttur. "Sirotik nodül" olarak da bilinen rejeneratif nodüller; düzgün sınırlı, fibrozis ile çevrili, multipl ve genellikle 1 cm'den küçük nodüllerdir (50). Histopatolojik düzeyde incelendiğinde; rejeneratif nodüller neoanjyogenezden yoksundur. Bununla birlikte bu nodüllerde hepatosit fonksiyonu kısmen de olsa korunmuştur (51).

Displastik nodüller, parankimden ayrılabilen genellikle 10-15 mm boyutlarında nodüllerdir. Hücresel atipi düzeyine göre düşük ve yüksek dereceli displastik nodüller olarak ikiye ayrılır. Ayrıca, makroskopik ve mikroskopik olarak karaciğer parankiminden ayırt edilebilirler. Displastik nodülleri, rejenerasyon nodüllerinden ayıran histolojik özellikler; kalınlaşmış trabeküllerin ve yalancı glandların olmaması, çiftlenmemiş arterinin bulunması (arterin yanında portal ven ve safra kanalının bulunmaması) ve bazal parankime göre içerisinde daha fazla yağ, demir ve bakır içermesidir (52).

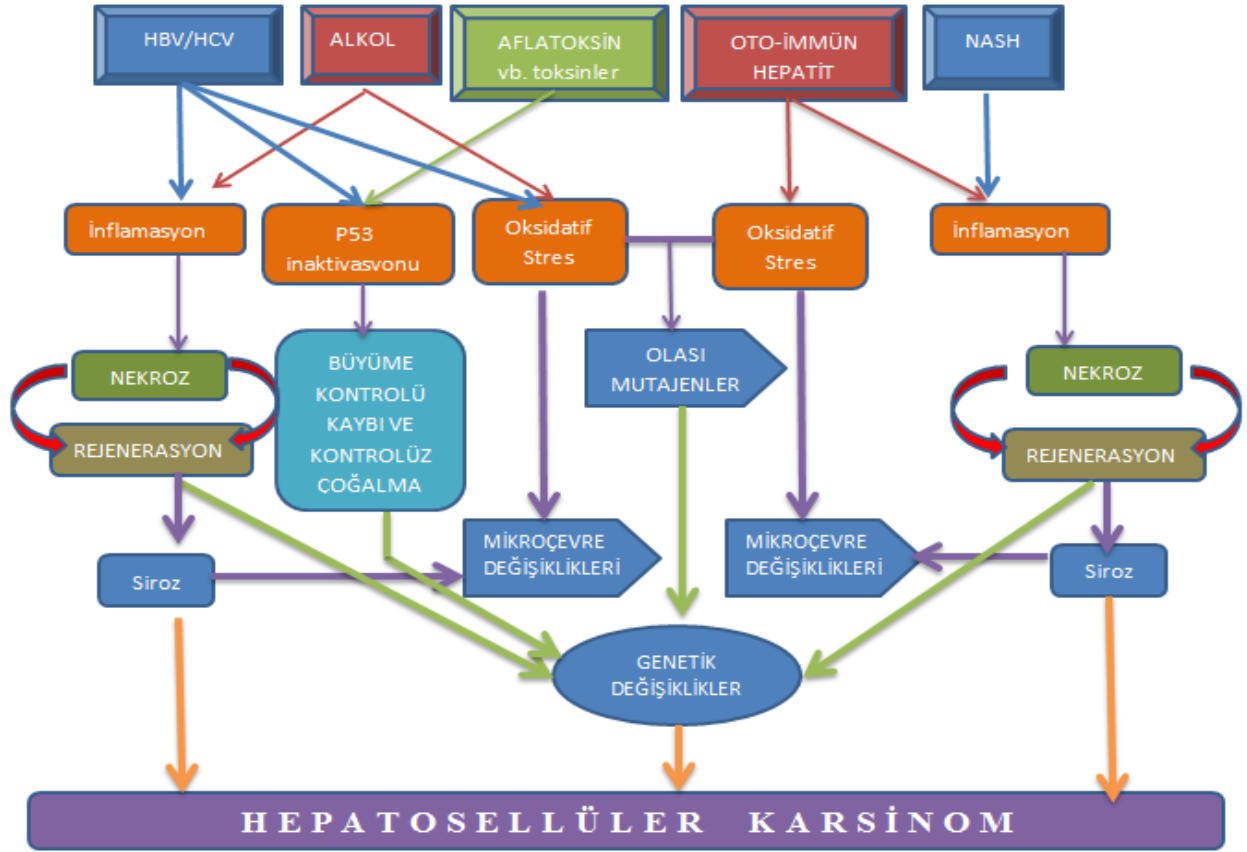
Düşük dereceli displastik nodüllerin maligniteye dönüşme olasılığı düşüktür. Yüksek dereceli displastik nodüllerde ise hücresel atipi izlenmektedir, malignite potansiyeli daha fazladır ancak bu durum HSK tanısı için yeterli değildir (53).

Erken HSK, genellikle 15 mm'den daha küçük olup sınırları belirsizdir. Ayrıca; in situ karsinom ya da mikroinvaziv karsinom ile eşdeğer kabul edilip, iyi differansiye lezyonlara karşılık gelir. Çoğunun makroskopik olarak yüksek gradeli displastik nodülden ayrımı yapılamaz (54). Erken dönem HSK'yı yüksek dereceli displastik nodülden ayıran en önemli özellik stromal invazyon bulunmasıdır (55). Burada izlenen stromal invazyon, yüksek dereceli displastik nodülden ayrımı için önemlidir.

İleri HSK; vasküler invazyon ve metastaz yapabilen, keskin sınırlı olup periferik fibröz kapsülü ile birlikte internal septa içeren malign lezyonlardır. 2 cm'den büyük olan ileri HSK'ların histolojik diferansiasyonu genellikle daha az olup daha agresif seyretme eğilimi gösterirler. İleri HSK'lerin %80'i orta differansiye, %20'si ise iyi ve orta differansiye lezyonlardır (56).

Hepatokarsinogenez ardışık olarak birtakım önemli değişiklik meydana gelir. HSK hücreleri moleküler düzeyde incelendiğinde; TP53, β -katenin, MET, HGF, ErbB reseptör ailesi, p16(INK4a) ve COX-2 gibi onkogen ve tümör süpresör genlerde disregülasyon olduğu görülür (42,57). Hepatokarsinogenez gelişiminde histopatolojik incelemede ilk olarak, safra duktusu ve portal vene eşlik etmeyen arterlerin (unpaired arter) sayısındaki artış ile birlikte portal traktların sayısındaki azalma gibi mikrovasküler değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklere bağlı HSK'nın karakteristik kontrastlanma modeli oluşur. Yani; kontrastlı multifazik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) karaciğer parankimine göre arteriyel fazda belirgin kontrastlanma gösterip, portal venöz ve/veya geç fazlarda kontrast kaybı gösteren lezyon izlenir (58).

İlerleyen dönemlerde ise periferik fibröz tümör kapsülünün oluşumu, yağ birikimi, hücrelerin demir içeriğinde değişim ve artan selülarite gibi normal hepatosellüler fonksiyonun ilerleyici bir kaybı görülür. Hepatosit disfonksiyonuna bağlı, hepatositlerde üretilen organik anyonik transport polipeptitler (OATP) de dahil olmak üzere birçok proteinin sentezinde azalma izlenir. Malign potansiyel arttıkça OATP ekspresyonu azalmaktadır. Bunun sonucunda hepatobiliyer kontrast madde ile yapılan MR görüntülemeye hepatospesifik faz imajlarda hipointens görünüm izlenecektir (58). Buradaki önemli nokta hepatosellüler fonksiyon kaybının, neoanjiyogenezden önce görülmesidir. Bu sebeple de hepatobiliyer kontrast maddelerin, ekstrasellüler kontrast maddelere göre HSK'nin erken tanısında daha faydalı olduğu düşünülmektedir (59).



Şekil-1: Hepatosellüler Karsinom Etiyolojik Faktörler (Tarafımızca grafiklendirilmiştir)

5.HEPATOSELLÜLER KANSER'DE TANI

Altın standart tanı, histopatoloji olmasına karşın son dönemde geliştirilen görüntüleme ve laboratuvar yöntemleriyle de non-invaziv olarak tanı konulabilmektedir (60).

Yüksek Riskli Hastalar

- Kronik HBV enfeksiyonu
- İleri düzey fibrozis ile birlikte kronik HCV enfeksiyonu
- Siroz
- HSK için abdominal USG'de anlamlı olarak tespit edilen lezyon
- Önceden HSK tanısı

Risk altındaki hastalar için altı aylık aralıklarla abdominal ultrason önerilmektedir (61). Sürveyans için tek başına serum alfa-fetoprotein (AFP) ölçümü önerilmez. AFP ve abdominal ultrasonun kombine kullanımı, tek başına ultrasona kıyasla doğru saptama oranlarını artırdığından, yanlış pozitif oranları arttırsa da, sürveyans için ultrasona AFP eklenebilir.

5.1.BİYOPSİ

20 yıldan uzun süredir noninvaziv görüntüleme yöntemleri, HSK tanısında merkezi rol oynamaktadır. Kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda HSK tanısı konulması için rutinde biyopsi gerekmemektedir. Biyopsinin, trakt boyunca tümör ekilimi ve kanama gibi riskleri mevcuttur. LI-RADS sınıflaması yapılan lezyonlarda LI-RADS 4 ve LI-RADS M lezyon varlığında lezyonu karakterize edebilmek için biyopsi önerilmektedir.

5.2.HİSTOPATOLOJİ

Hepatosellüler karsinomun çeşitli sayıda farklı alt tipi vardır. Morfoloji ve/veya immünohistokimya açısından farklılık gösterirler. Tüm farklı HSK tipleri, minimalden belirğine değişen sitolojik atipi gösterir ve tümör hücreleri de artan derecelerde mitoz gösterirler. HSK'nın karakteristik hücresel değişiklikleri arasında; safra üretimi, lipofuskin birikintileri, berrak hücre değişikliklerine yol açan glikojen birikimi ve yağlı değişiklikler yer alır. Tümör hücreleri; hiyalin cisimler, Mallory cisimleri veya soluk cisimler gibi birikimler geliştirebilirler. Ayrıca, portal kanalların kaybı veya normal retikülün çerçevesinin azalması/kaybı gibi tipik hepatik mimaride kayıp gösterirler. Makroskopik görünümde tanımlandığı gibi, histolojik olarak sinüzoidal kapillerizasyon ve anormal arteriyoller ile artan arteriyelizasyon gösterirler. Tümör kapillerler; neoplastik olmayan kapillerden farklı olarak tek bir endotel tabakası ile kaplanmış. Tümörün endotelyumu, CD34, faktör VIII ve tip IV kollajenin immünohistokimyasal ekspresyonunu gösterir (86).

Hepatosellüler karsinomun: trabeküler, kompakt, psödoglandüler ve makrotrabeküler olmak üzere dört temel büyüme modeli vardır. Tüm rezeke edilmiş HSK'ların yarısı karışık paternlere sahiptir. Çoğunlukla trabeküler ve bir veya iki diğer kombinasyonun birleşimidir. Bununla birlikte, yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, makrotrabeküler patern ile kötü prognoz arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir. 86)

Çoğu HSK görüntülemeye karakteristik özelliklere sahip olsa da, tümörlerin ~%10'u HSK'nin tipik görüntüleme özellikleri göstermeyen, atipik bir görünüme sahiptir. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları; 1 cm'den büyük çapa sahip nodüllerde multifazik BT veya MR görüntüleme ile yapılan değerlendirmede, lezyon eğer hepatosellüler karsinomun karakteristik kontrastlanma paterni göstermiyorsa, biyopsiye geçilmesini önermektedir (87).

HSK'da hastanın tedavisinde prognozu belirleyecek klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları tablo 2'de ayrıntılı belirtilmiştir [62].

HSK'da ana prognostik faktörler
1.Tümörün durumu
•Tümöral lezyon sayısı ve boyutu •Mikrovasküler invazyon durumu •Ekstrahepatik yayılım durumu
2.Karaciğer fonksiyonları
•Child Pugh sınıflaması •Serum bilirubin düzeyi •Serum albumin düzeyi •Portal hipertansiyon durumu
3.Fizik muayene
•Semptom varlığı •ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skoru

Tablo-2: HSK'da ana prognostik faktörler

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), PS: Performans Statüsü

6. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA TANISINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ (63)

Görüntüleme yöntemleri HSK tanısında anahtar rol oynamaktadır. Retrospektif çalışmalarda ultrasonografinin sensitivitesi %60-80, spesifitesi %45-94 olarak bildirilmiştir. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografinin sensitivitesi ise %53-87'dir ve radyasyon dozu açısından takip programında BT'nin kullanılması sıkıntıya neden olmaktadır. (64) MR ulaşılabilirlik ve maliyet açısından çok uygun bir tetkik olmasa da sensitivite ve spesifitesi özellikle küçük lezyonların tanısında hayli yüksektir (%89-100). PET-BT'nin ise HSK tanısında yeri yoktur (65).

HSK'ların yaklaşık %50'si tek nodül şeklindedir, %30-35'i ise diffüz, %15-20'si ise multipl nodül şeklinde izlenir. Olguların %30-60'ında vasküler invazyon mevcuttur (66). Sirotik hastalarda HSK'nın standart radyolojik bulgusu dinamik Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans görüntülemelerinde arteriyel fazda kontrast tutması ve venöz fazda kontrast kaybı ile hipodens/hipointens hale gelmesidir. Bu tip lezyonlarda biyopsiye gerek yoktur (67). Fakat tüm HSK'lar aynı kontrast tutulum özelliği göstermemektedir. Genellikle yanlış negatif tanıdan kaçınmak için karaciğerde saptanan kitlenin boyutu ve tedaviye verdiği cevabı takip etmek gerekmektedir (68).

6.1. Ultrasonografi (USG)

Kolay ulaşılabilir, ucuz ve spesifitesi yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Fakat kullanıcıya bağımlı olması, kilolu hastalarda optimal görüntü elde edilememesi, sensitivitesinin düşük olması gibi dezavantajları vardır. USG; bu klasik dezavantajlarının yanı sıra, parankimi heterojen KC'deki fokal lezyonları saptama ve karakterize etmede yetersiz kalabilmektedir.

USG ile özellikle küçük lezyonları sirotik KC'nin nodüler görünümünden ayırt edebilmek çok zordur. Subfrenik alandaki lezyonlar kolayca gözden kaçabilmektedir (69). HSK'nın sonografik görünümü nonspesifik olup genellikle çevresinde hipoekoik halo bulunan heterojen eko yapısında solid kitleler şeklinde izlenir. Küçük HSK'lar genellikle hipoekoik görünümündedir. Fakat özellikle yağ içeren küçük HCC'ler hiperekoik kitleler şeklinde ortaya çıkabilir. Bundan dolayı böyle lezyonlarda ayırıcı tanıya anjiomlar, metastaslar ve kolanjiyoselüler karsinom gibi patolojiler dahildir (66).

Tüm bu nedenlerle USG ile daha çok 3-6 aylık takiplerde yeni lezyon oluşup oluşmadığı ve var olan lezyondaki değişiklikler takip edilebilir. Ayrıca perkutan tedavi yöntemlerinin uygulanmasında yardımcı görüntüleme yöntemidir (67).

Kontrastlı USG (CEUS) ile 112 hastada yapılan bir çalışmada kötü diferansiye HCC'lerin hızlı wash out gösterdiği bildirilmiştir (68). Fakat; 2005 yılında AASLD, HCC'nin noninvaziv tanı kılavuzunu değiştirmiş ve CEUS'yi tanı yöntemleri arasından çıkarmıştır. Çünkü CEUS'nin özellikle kolanjiyoselüler ca ayırımında yanlış pozitif sonuçlar verdiği bildirilmiştir (69).

6.2.Bilgisayarlı Tomografi

Son zamanlarda, HSK'nın tanı ve evrelendirilmesinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Tanı için kullanılan standart protokol; kontrastlı, arteriyel faz, portal venöz faz ve ekilibrium fazında yapılan multifazik incelemeyi içerir.(70) Arteriyel, venöz ve geç venöz fazlarda elde edilen multifazik BT görüntüleri kitlenin vaskülarizasyonu konusunda bilgi verir ve hipervasküler lezyonlar ile hipovasküler lezyonları ayırtedebilmemizi sağlar. Tipik HSK'lar, kontrastlı incelemede genellikle hipodens ya da izodens, arteriyel fazda hiperdens, venöz ve geç venöz fazlarda hipodens olarak izlenir.(71) İyi diferansiye HSK'ların büyük çoğunluğunun atipik kontrastlanma gösterdiği, orta ve az diferansiye HSK'ların iyi diferansiye HSK'lara oranla daha sık erken wash out gösterdiği bildirilmiştir.(72) Yani iyi diferansiye HSK'ların tanısı diğer tiplere göre daha zordur. Kitle içinde anormal bir vasküler yapının izlenmesinin HSK tanısı açısından pozitif prediktif değerinin %90 ve spesifitesinin %98'e ulaştığı belirtilmiştir.(73) Tüm gelişmelere rağmen multifazik BT ile daha çok 1 cm den büyük lezyonlar görüntülenebilmektedir, oysa literatürde 1-2 cm'den küçük HSK'ların büyük kısmının atipik vaskülarizasyon gösterdiği; bu nedenle mulifazik BT ve konvansiyonel MRG'de görüntülenemeyeceği bildirilmektedir.

6.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme

IV gadolinyum sonrası yapılan MRG incelemelerinin dinamik BT'ye göre tanı oranı daha yüksektir. MR'de sıklıkla 2 cm'den küçük lezyonlar daha kolay saptanır. (74,75) Özellikle hepatosit spesifik kontrast maddelerin kullanılması, DWI MRG, MR elastografi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlanması sirotik hastalarda küçük HSK'ların tanısını kolaylaştırmıştır. Dinamik MR incelemede elde edilen bulgular, BT ile benzerlik gösterir ve her iki yöntemin sensitivitesi sırasıyla %60-94,4, spesifitesi ise %58,5-93 arasında değişir. (76) Her iki görüntüleme yönteminde tipik HSK bulgusu arteriyel fazda kontrastlanma ve hızlı washout'dur. Oysa küçük ve erken evre HSK'ların kontrastlanma paternleri farklılıklar gösterir ve yapılan çalışmalarda bu tip lezyonlarda sensitivite (%33-45) ve spesifitenin (%33-67) düştüğü bildirilmiştir (77).

Son yıllarda karaciğer spesifik kontrast madde olan gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid kullanılarak hem dinamik inceleme yapılabilen hem de 20. dk geç fazda (hepatosit faz) yapıların görüntülemelerde küçük lezyonlarda tanı oranının arttığı bildirilmektedir. Ayrıca 20. dk ve sonrasında elde edilen geç görüntülerde kötü diferansiye HSK'lar hipointens, iyi diferansiye HSK'lar ise izo/hiperintens olarak izlenir.(76)

Konvansiyonel MR'de; HSK'lar genellikle T1A sekanslarda hipointens, T2A sekanslarda ise hafif hiperintensdir. Lezyon kapsülü hem T1A hem de T2A sekanslarda hipointensdir (78,79). Rejenerasyon nodülleri T1A ve T2A sekanslarda hipointensdir. Lipid, protein, bakır varlığına bağlı olarak T1A görüntülerde izo- hiperintens olabilir (80) . Displastik nodüller, düşük veya yüksek gradeli olabilir, yüksek gradeli displastik nodüller premalign olarak kabul edilir (81).

Nodüllerin malignite dereceleri arttıkça portal venöz kanlanmaları azalır, hepatik arteriyel kanlanma ise artar. Displastik nodüller, T1A görüntülerde hipointensdir (80). Rejenerasyon nodülü ve displastik nodülde infarkt gelişirse nodülün T2A sinyal intensitesi artar. Bu durum nodülün HSK ile karışmasına yol açabilir. Ayrıca displastik nodülde fokal bir

alandan da HSK gelişimi olabilir, bu alan T2’de hipointensit ve arteriyel fazda kontrast tutar (82,83).

6.3.1. LI-RADS sınıflaması

LI-RADS skorlamasında bakılan major parametreler; lezyonun arteriyel fazda olan kontrastlanması, periferik olmayan kontrast kaybı, büyüme hızı ve lezyonda kapsül bulunmasıdır. Büyüme hızının pozitif kabul edilme sınırı; 6 ay veya daha kısa sürede kitlenin boyutunda en az %50 artış olmasıdır. İzlenen lezyonda; arteriyel fazda kontrast tutulumu olup olmamasına göre iki ana kategori oluşturulur. Bu kategorilerde kendi içerisinde, lezyon boyutuna göre ayrı kategorilere ayrılır (84). LI-RADS aşağıdaki hastalara uygulanmamalıdır:

- 18 yaşından küçükler
- HSK için risk faktörü olmayanlar
- Doğuştan hepatik fibroz ile ilgili sirozu olanlar
- Vasküler bozukluğa ikincil sirozu olanlar (örneğin, kronik portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu, veno-oklüziv hastalık).

Arteriyel Fazda Periferik Olmayan Kontrast Zenginleşmesi		YOK		VAR		
Lezyon boyutu (mm)		<20	≥20	<10	10-19	≥20
Diğer Önemli Özellikler * Periferik Olmayan Washout *Kapsüler Boyanma *Büyüme Hızı	Hiç	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	1	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4/5*	LR-5
	≥2	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

Tablo-3: LI-RADS Sınıflamasında bakılan parametreler

LI-RADS sınıflaması (85)

LR-NC: Kategorize edilmemiş: Yetersiz

LR-1: Kesinlikle benign

LR-2: Muhtemel benign

LR-3: HSK için orta riskli

LR-4: Muhtemelen HSK

LR-5: Kesinlikle HSK

LR-M: Muhtemelen ya da kesinlikle malign, ancak kesinlikle HSK değil

7. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA EVRELEME

Hepatosellüler karsinom tanısı konulan hastalarda, prognozu değerlendirmek ve tedavi planlamak için mutlaka klinik evreleme yapılmalıdır. Burada, evreleme için; Okuda evreleme sistemi, Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi, Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (CLIP), Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) gibi birçok evreleme sistemi kullanılmıştır. Ancak dünya genelinde hangi sistemin kullanılacağı konusunda bir görüş birliği yoktur.

7.1. Okuda Evreleme Sistemi

Okuda evreleme sistemi, hem tümör boyutu hem de karaciğer fonksiyonu hakkında (asit, albumin, bilirubin) bilgi içerir. Bu model, özellikle hastalığın son evresini belirlemede yüksek doğruluk oranı göstermiştir. Ancak hastalığın erken ve ara evrelerini sınıflandırmada tutarlılığı daha zayıftır (88).

Puan	0	1
Tümör boyutu	Karaciğer tutulumu <%50	Karaciğer tutulumu >%50
Asit	Yok	Var
Albumin	>3 g/dl	<3 g/dl
Bilirubin	<3 mg/dl	>3 mg/dl

Tablo-4: Okuda Evreleme Sistemi

7.2. Child-Pugh Sınıflaması

Sirotik hastada hastalık şiddetini ve prognozunu belirlemek için kullanılır. Child-Pugh sınıflamasında birtakım laboratuvar ve klinik parametreler kullanılır. Burada, laboratuvar parametreleri olarak; serum albumini, serum bilirubin seviyeleri ve INR (uluslararası düzeltme oranı) kullanılır. Klinik parametreler ise; hastada asit olup olmadığı varsa derecesi ve hepatik ensefalopati olup olmadığı, varsa derecesidir. (91)

Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
Serum albumin(g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Asit	Yok	Orta derece	Masif
Hepatik ensefalopati	Yok	Grade I-II	Grade III-IV

Child Pugh A (5-6 Puan)	→	İyi kompanse hastalık
Child Pugh B (7-9 Puan)	→	Ciddi fonksiyonel bozukluk
Child Pugh C (10-15 Puan)	→	Dekompense Siroz

Tablo-5: Child-Pugh Sınıflaması

INR: International Normalized Ratio

7.3.TNM Evreleme Sistemi (89)

TNM evrelemesi, tümör sayısını, damar invazyonunu, nodal ve uzak organ metastaz durumunu değerlendirir. Bu evreleme, karaciğer fonksiyon durumunu değerlendirmede için HSK'ya klinik yaklaşımda kullanımı sınırlıdır (90).

TNM Evreleme Sistemi			
Primer Tümör (T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümör yok		
T1a	Soliter tümör ≤2 cm, vasküler invazyon yok		
T1b	Soliter tümör > 2 cm, vasküler invazyonu yok		
T2	Vasküler invazyonu olan > 2 cm soliter tümör, veya hiçbir 5 cm'den büyük olmayan multifokal tümörler		
T3	Multipl tümörler, en az biri > 5 cm		
T4	Portal ven ya da hepatik venin major dallarını invaze eden herhangi bir boyuttaki soliter veya multipl tümörler veya safra kesesi dışında komşu organların direkt invazyonu olan veya viseral periton perforasyonu ile birlikte olan tümör		
Bölgesel Lenf Nodu (N)			
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var		
Uzak Metastaz (M)			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Evre			
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3	N0	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo-6: TNM Evreleme Sistemi

7.4.CLIP Skorlama Sistemi

Bu sınıflama; Child-Pugh sınıflaması, tümör morfolojisi, serum AFP düzeyi ve portal ven trombozu durumunu değerlendirilir. TAKE gibi cerrahi dışı tedavi uygulanan hastalarda sağkalımın değerlendirilmesinde CLIP skorlama sisteminin TNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlerine göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (92).

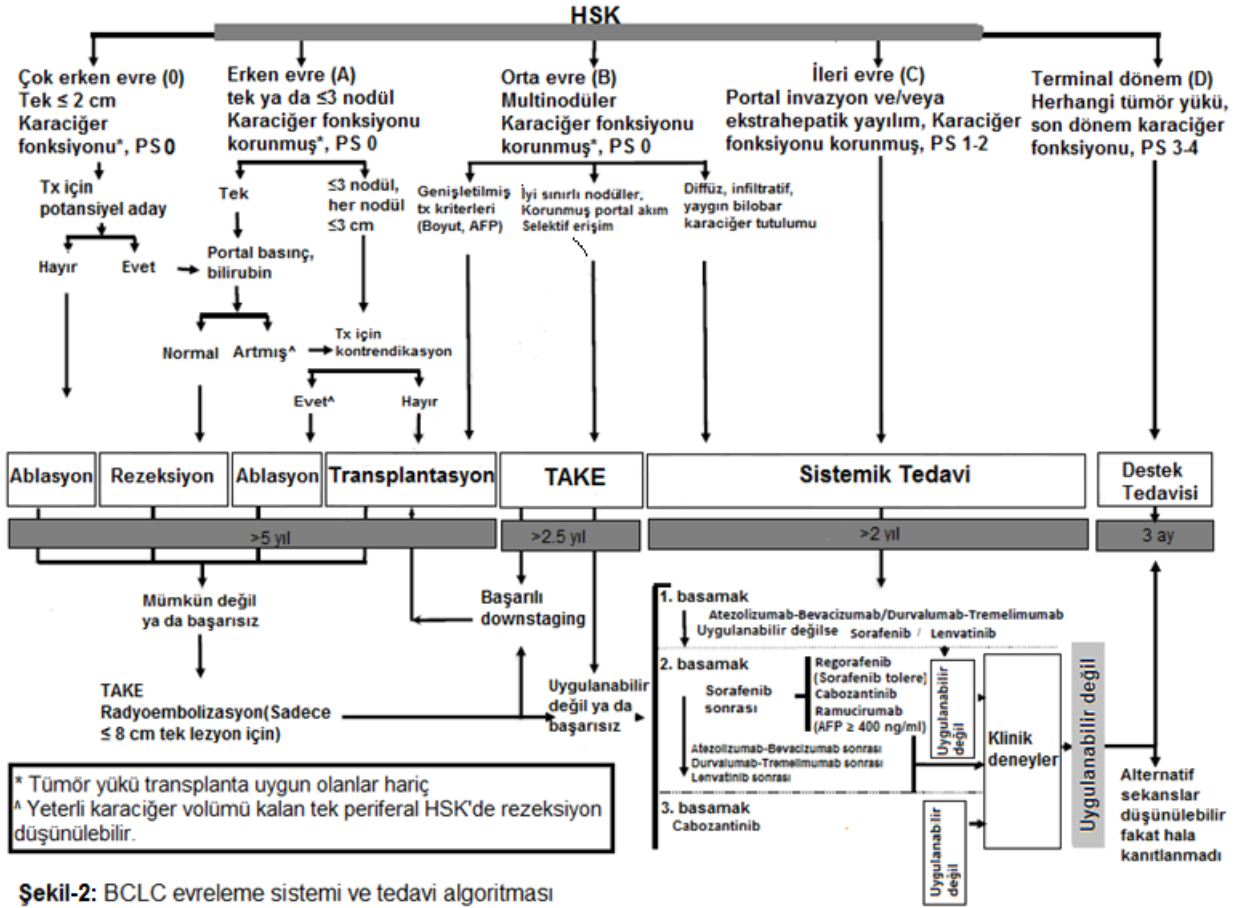
CLIP Skoru	0 puan	1 puan	2 puan
Child-Pugh evresi	A	B	C
Tümör morfolojisi	Tek nodül ve büyüme ≤%50	Multinodüler ve büyüme ≤%50	Masif veya büyüme >%50
AFP (ng/ml)	<400	≥400	≥400
Portal ven trombozu	Yok	Var	Var

Tablo-7: CLIP Skorlama Sistemi

AFP:Alfa-Feto Protein

7.5. BCLC Evreleme Sistemi

Bu evreleme sistemi; karaciğer fonksiyon durumu, tümör evresi ve hastanın performans durumunu içerir. BCLC, diğer prognostik sistemlerle karşılaştırıldığında sağ kalım analizinde en yüksek prediktif değere sahip sistemdir. BCLC sistemi, HSK için referans evreleme sistemidir (93)



Şekil-2: BCLC evreleme sistemi ve tedavi algoritması

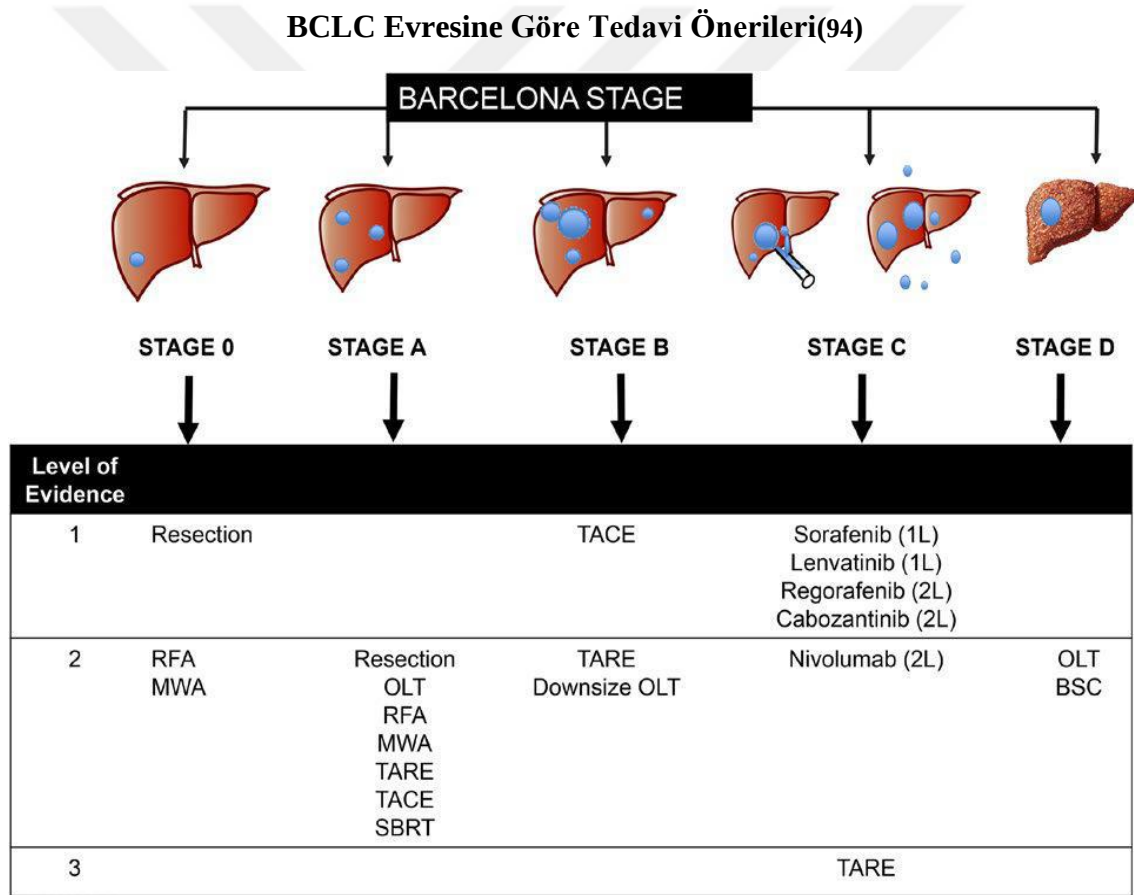
Şekil-2: Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme ve tedavi algoritması (95)

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), PS: Performans Statüsü
TX: Transplantasyon, AFP: Alfa-Feto Protein, TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon, TARE: Transarteriyel radoembolizasyon

8. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMADA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tedavi seçiminde; karaciğer hastalığının ciddiyeti ve tedaviye (tıbbi, girişimsel, cerrahi) toleransı sınırlayan faktörler göz önünde bulundurulur. Tedavi seçenekleri şu şekilde sıralanabilir:

- Karaciğer nakli
- Radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon ve kriyoablasyon
- Perkütan etanol veya asetik asit ablasyon
- Geri dönüşü olmayan elektroporasyon
- Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve hafif embolizasyon
- Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE)
- Radyasyon tedavisi ve stereotaktik radyasyon tedavisi
- Sitotoksik ajanlar ve moleküler hedefli tedavilerle sistemik kemoterapi
- İmmünoterapi



Şekil-3: BCLC Evresine göre tedavi önerileri (95)

BSC: Palyatif bakım (Best supportive care), **MWA:** Mikrodalga ablasyon, **OLT:** Ortotropik karaciğer transplantasyonu, **RFA:** Radyofrekans ablasyon, **SBRT:** Stereotaktik vücut radyoterapisi (Stereotactic Body Radiation Therapy), **TACE:** Transarteriyel kemoembolizasyon, **TARE:** Transarteriyel radyoembolizasyon

9.ASPİRİN

Aspirin, dünya genelinde en fazla kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Aspirinin antitrombotik etkinliği değerlendirmek için yapılan bir metaanalizde, yüksek riskli grupta aspirin damarsal kaynaklı ölümleri %15, ölümcül olmayan damarsal olayları ise yaklaşık %30 olarak azalttığı görülmüştür. (96). Etkinliği iyi bilinmesi nedeniyle antitrombositer tedavinin öncüsü olarak kabul edilmektedir.

9.1.ASPİRİN NASIL ANTİTROMBOSİTER ETKİ MEYDANA GETİRİR?

Aspirinin temel etki mekanizması; COX-1 ve COX-2 enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Trombosit membranındaki fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonu sonrası, araşidonik asit (AA) salınımı artar. COX-1 ve COX-2 izoenzimleri AA'ı PG H₂ 'ye dönüştürürler. PGH₂ bir ara ürün olup, PG D₂, E₂ F_{2α}, I₂ ve Tx A₂ 'nin öncüsüdür. Oluşan bu mediatörler, vazodilatasyon ile başlayıp devam eden inflamatuvar süreci beraberinde getirir. Sonuçta PG'lerin oluşumu; bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan Tx A₂ oluşumu azalmaktadır. (97)

Aspirinin özellikle COX-1'i, COX-2'ye göre daha fazla inhibe eder. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen immün hücrelerde daha fazla bulunmaktadır. COX enzimlerin inhibisyon derecesi, aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz aspirin COX-1'i inhibe ederken, COX-2'nin inhibisyonu için yüksek dozlar gerekmektedir. Aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar dozunun farklı olmasının temel sebebi budur (97). Sağlıklı bireylerde 100 mg tek doz aspirin, Tx A₂ oluşumunu %80 oranında azaltır. Tek doz aspirinden 5-6 gün sonra trombositlerin %50'sinden fazlasında inhibisyon ortadan kalkmaktadır. Çünkü trombositlerin her gün %10'u yenilenmektedir.

9.2.ASPİRİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

Aspirin, mide ve ince bağırsağın üst kısmından hızlı bir şekilde emilir. Alınımından 30-40 dakika sonra plazmada en üst düzeye ulaşır ve ortalama bir saat sonra trombosit inhibisyonu görülmektedir. Enterik kaplı aspirinlerde plazmada üst düzey konsantrasyona ulaşmak için 3-4 saat gerekmektedir. Acil etkinlik istenilen durumlarda (kararsız anjina veya akut miyokard infarktüsü-AMİ- gibi) enterik kaplı aspirinlerin çiğnenmesi önerilmektedir. (97,98)

Oral biyoyararlanımı ortalama %40-50 arasındadır ve enterik kaplı, uzun salınımlı ve mikrokapsüllü formülasyonların biyoyararlanımı daha düşüktür. Aspirinin yarılanma ömrü 15-20 dakika olup, dolaşımdan hızla temizlenir. Trombositlerin asetilasyonu daha portal dolaşımda başladığından ve düşük dozda bile COX-1'in inhibisyonuna çok duyarlı olduğundan, yarılanma ömrünün kısa olması fazla önemli değildir (97,98).

9.3.ASPİRİNİN YAN ETKİLERİ

Genel olarak en sık görülen yan etkileri, sindirim sistemi üzerine olan etkileri ve deri kanamalarıdır. Bazı risk etmenleri sindirim sisteminde kanama oluşumunu kolaylaştırır. Kullanılan doz, kullanım süresi, eşlik eden durumlar (peptik ülser, helicobakter pilori infeksiyonu gibi), kalıtsal ve/veya edinsel kanamaya yatkınlık tabloları ve birlikte kullanılan ilaçlar (non-steroid antiinflatuvar ilaçlar gibi) bilinen risk etmeleridir.

Düşük dozda (<150 mg/gün) ve kısa süreli (<4-6 hafta) kullanımda genellikle sorun olmaz. Fakat aspirinin endike olduğu aterosklerotik hastalıklar geçici olmadığından ve kullanım belki de hayat boyu olacağından düşük-etkin dozda kullanmak önem kazanmaktadır. Eşlik eden durumlara ve ilaç kullanımına dikkat etmek kanama riskini azaltacaktır. Enterik kaplı veya diğer formülasyonların kanama riskini azalttığı gösterilmemiştir. Gerektiğinde proton pompa inhibitörü eklenmesi kanama riskini azaltmaktadır (98).

9.4.ASPİRİNİN KLİNİK PRATİKTEKİ YERİ

Aspirinin etkinliği hasta riskinin değerlendirilmesine göre değişmektedir. Düşük riskli bireylerde (sağlıklı ve damarsal hastalıklar için yatkınlık oluşturan etmenlerin olmaması durumu) fazla bir etkinliği yok iken, yüksek riskli grupta (kararsız anjina, miyokard infarktüsü veya iskemik inme öyküsünün varlığı) ise, etkin olduğu gösterilmiştir (99). Aspirin alacak kişinin risklerinin belirlenmesi ve ona göre reçete edilmesi hem yan etkileri azaltma hem de etkinliği açısından önemlidir. Yüksek riskli grupta ise, yan etki oluşturmayan-etkin dozda aspirin kullanmak gerekir.

9.4.1. Birincil korumada aspirinin yeri

Birincil korumada aspirinin yeri tartışmalıdır. Yapılan metaanalizlerde birincil korumada aspirin kullanımı trombotik olayların sıklığını azaltmış olmasına rağmen, ölüm oranlarını azaltmamıştır. Ayrıca aspirin kullanımı kanama riskini de arttırmıştır. Kalp-Damar hastalıkları için riskleri olan ve kanama riskine rağmen aspirin kullanımının iyi olacağı düşüncesinin olduğu olgularda kullanılmalıdır. Yıllık kalp-damar hastalığı risk hesaplaması yaşa, cinse, kan lipid düzeylerine, sigara kullanımına, kan basıncı düzeyine ve diyabetin varlığına göre yapılmaktadır. Buna göre riskin yüksek olduğu durumlarda önerilmelidir. Birincil korumada etkinlik açısından cinsler arasında farklılıklar da vardır. Erkeklerde Mİ riski azalırken, iskemik inme riski azalmamaktadır. Fakat kadınlarda tam tersine iskemik inme riski azalmakta, fakat Mİ riski azalmamaktadır (100). Yüksek riskli bile olsa birincil korumada aspirine klopidoğrel eklenmesinin bir yararı gösterilmemiştir (101).

9.4.2. İkincil korumada aspirinin yeri

İkincil korumada antitrombositik tedavinin (özellikle aspirinin) yeri tartışmalıdır. Damarsal nedenlere bağlı ölümleri, ölümcül olmayan damarsal olayları (Mİ veya iskemik inme) azaltmaktadır. Kabaca, ölümcül olmayan Mİ ve iskemik inmeleri üçte bir oranında, ölümcül olayları ise dörtte bir oranında azaltmaktadır.

9.4.3. Plasental yetersizlikte aspirin

Plasental damar yetersizliklerinde; preeklampsi, düşük doğum tağırlıklı bebekler, erken doğum veya bebekte gelişme geriliğı görülebilmektedir. Bu tabloların oluşumu plasental kan akımının azalmasına ve küçük damarlardaki tromboza bağlanmıştır (102). Aspirin kullanımının bu komplikasyonları azaltmadığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen, yapılan bir sistemik çalışmada 60 mg/gün aspirinin preeklampsi riskini %15, erken doğum riskini %8 ve fütal ölümü %14 azalttığı bildirilmiştir(103). Gebelikte kullanılan aspirin dozu mutlaka düşük olarak kullanılmalıdır. COX-2 enzim aktivitesi doku yapılanmasını ve büyümeyi etkilediğinden inhibe olmaması gerekmektedir. Yüksek dozda aspirin COX-2 aktivitesini baskılayacağından fütüste sorunlar yaratabilmektedir (102).

9.4.4. Derin ven trombozu (DVT)

DVT'unun gerek tedavisinde ve gerekse birincil-ikincil korumasında günümüz bilgilerine göre aspirinin yeri yoktur.

9.5. EN UYGUN ASPIRİN DOZU HANGİSİDİR?

Aspirinin antitrombotik etkinliğı için uygun olan doz konusunda hala bir tartışma vardır. Aspirinin dozu düşünölen endikasyona göre değışmektedir. Birincil ve ikincil korumadaki doz ile acil antitrombotik etki istenildiğinde uygulanacak doz farklı olmaktadır. İkincil korumada uzun süreli kullanım için uygun doz düşük doz olarak kabul edilen 75-150 mg'dır (96,102,104). Akut Mİ, iskemik inme veya kararsız anjina gibi acil etki istendiğinde bir yükleme dozunun uygulanması en azından 150-325 mg (orta doz) verilmesi uygundur. Birincil korumada aspirinin hem yeri ve hem de dozu tartışmalı olduğundan, yüksek riskli gruba düşük doz uygulanması önerilmektedir (105). Düşük, orta ve yüksek doz aspirinin damarsal olayları ne oranda azalttığı şekil-4'te verilmiştir (102).

Dozuna göre damarsal olaylarda aspirinin etkinliğı			
Aspirin dozu (mg/gün)	Çalışma sayısı	Uygulanan Hasta Sayısı	Risk azalması (%)
50-1500	34	22.451	19±3
160-325	19	26.513	26±3
75-150	12	6.776	32±6

Şekil-4: Aspirin'in, dozuna göre damarsal olaylarda etkinliğı

9.6. Aspirin Direnci

Aspirin direnci tanımlamasında hala sorunlar yaşanmaktadır. Çünkü direncin geçekten var olup olmadığı ve tanımlamanın klinik ve/veya laboratuvar verilerle mi yapılacağı konusu açık değıldir. Laboratuvar yöntemlerinden trombosit agregasyonunun altın standart olarak kabul edilmesi yanında yeni ve daha pratik yöntemlerin kullanılabilmesi kafa karıştırmaktadır.

Klinik olarak yeterli süre ve dozda aspirin kullanıldığına emin olunan hasta grubunda arteriyel tromboembolik olayların görülmesi diye tanımlanmaktadır (106,107).

Laboratuvar olarak; a) kanama zamanının uzamaması, b) PFA-100’de kapanma zamanının uzamaması, c) Tromboxan biyosentezinin baskılanmaması (plazma ve idrarda 11-dehidro-tromboxan B2 düzeyi), d) trombosit agregasyon yönteminde, en üst düzey ortalama agregasyon amplitüdünün 10 μ M ADP ile $\geq$ %70 ve 0.5 mg/ml araşidonik asit ile $\geq$ %20 olması olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli kalp-damar hastalıklarında farklı yöntemlerle yapılan çalışmalarda, aspirin direnci %5.5-45 arasında bildirilmiştir (106). Direnç mekanizmasının oluşumunda farklı patofizyolojik durumlar tanımlanmıştır. Aspirinin yeterli süre ve dozda alınmaması, sigara içimine bağlı trombosit aktivasyonu, birlikte kullanılan NSAİİ, trombositlerin duyarlılığını arttıran durumlar, inflamatuvar uyaranların prostanoid (isoprostanlar) sentezini arttırması ve COX enzimi ile trombosit yüzey proteinlerinin polimorfizmleri en çok bilinen direnç mekanizmalarıdır (108).

10.ASPİRİN'İN OLASI ANTİKANSER MEKANİZMALARI

Etiyolojisi ne olursa olsun; HSK, inflamasyonla ilişkili bir kanserdir. Kronik inflamasyon, fibröz, siroz ve genomik instabiliteye neden olan hepatosit hasarı, inflamasyon, nekroz ve rejenerasyonun kısır döngülerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Karaciğerdeki bu nekro-inflamatuar süreç; trombositler, inflamatuvar ve immün hücrelerin birikimini teşvik eder. Bu süreç aynı zamanda immün aracılı karaciğer hasarını ve karsinogenezi kolaylaştırarak, fibrojenik bir mikro-çevreyi destekler ve bu süreçte kilit bir rol oynar (47).

Proinflamatuvar COX-2 enzimi, aktive hepatik stellat hücrelerde ve hepatoselüler karsinom dahil inflamatuvar kanserlerde aşırı eksprese edilir. COX-2 aşırı ekspresyonu, protein kinaz 3, nükleer faktör κ B yolları dahil olmak üzere profibrotik ve proliferatif sinyal kaskadlarını aktive eder. Seçici COX-2 inhibisyonu karaciğer fibrozunu, portal hipertansiyonu ve karaciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını azaltır (109-111).

Aspirin, siklooksijenazın (COX) geri dönüşümsüz inaktivasyonu yoluyla antiplatelet ve anti-inflamatuar etki gösterir (112). Burada, hem inflamasyonun hem de aktive trombositlerin, tümörlerin karsinogenezinde ve metastazında yer aldığı bilinmektedir.

Aspirin'in trombosit glikoproteini Iba aracılığıyla, intrahepatik trombosit aktivasyonunu ve degranülasyonunu, immün hücre kemotaksisi inhibisyonu yoluyla fibrozis ve HSK'yı önlediği bildirilmiştir (113). Ayrıca aspirinin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü- β 'yi (TGF-B) baskılayarak, hepatik stellat hücrelerini inaktive ederek ve fibrozisi baskılayıp, hepatik rejeneratif aktiviteyi geliştirerek kemirgenlerde ileri fibrozu azalttığı da rapor edilmiştir (114,115). Gerçekten de, aspirin kullanımı, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, önemli ölçüde daha düşük karaciğer fibrozu indeksiyle (116) ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarında da daha düşük fibrozis ilerleme riskiyle ilişkilendirilmiştir (117).

Yakın tarihli bir çalışma, aspirinin, hepatit C virüsü (HCV) RNA'sını ve COX-2 sinyal yoluyla protein ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (118-121) Bunun, Aspirin'in HCV ile ilişkili HSK'de antikanser etkinliğinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kronik HBV immün aracılı HSK'nın bir fare modelinde Sitia ve ark. trombosit aktivasyonunun karaciğerde virüse özgü CD8⁺ T hücrelerinin ve virüse özgü olmayan enflamatuar hücrelerin birikimini desteklediğini ve aspirin ile tedavinin hepatik inflamasyonu ve immün infiltrasyonu azalttığını bildirmiştir. Ayrıca, aspirin ve klopidoğrel kombinasyonunun, artan kanama ile ilişkilendirilmeden karaciğer fibrozunu ve HSK ilerlemesini önlediği ve fare sağkalımını arttırdığı görülmüştür (122).

HSK'de, yüksek trombosit/lenfosit oranı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(130). Ayrıca aşırı aktif trombosit, TAKE veya rezeksiyon sonrası HSK'nın kötü prognozu ile de ilişkilendirilmiştir. Buna göre aspirin, aşırı aktive olan trombosit fonksiyonlarını inhibe ederek bu hastaların prognozunu iyileştirebilmektedir (123).

Aspirin'in, inflamasyon veya hücre proliferasyonunun inhibisyonu, apoptoz veya otofajinin indüklenmesi, fibrozisin azaltılması ve trombosit fonksiyonunun baskılanması dahil

olmak üzere çeşitli COX'e bağlı ve bağımsız mekanizmalar yoluyla HSK ilerlemesini önleyebileceği düşünülmektedir. Ek olarak, aspirinin HCV veya diğer virüslere karşı antiviral aktivitesi bildirilmiştir (126-129).

Şimdiye kadar, fare HSK modellerinde aspirinin, HSK'de görülen kemoprevensiyon mekanizması incelenmeye çalışılmıştır. Çıplak fare ksenograft modelinde aspirinin tümör büyümesini inhibe ettiği ve insan HSK hücrelerinin apoptozunu indüklediği gözlenmiştir. Daha sonra, otofaji ile ilişkili hücre ölümünün indüklenmesi, glukoz taşıyıcısını down regüle ederek tümör hücrelerinin glukoz alımının bozulması, Bcl-2/Bax sinyal yolunun aktivasyonu gibi mekanizmalarla aspirinin HSK hücrelerinin çoğalması üzerindeki inhibitör etkisinde yer aldığı gösterilmiştir. Ayrıca, aspirinin birlikte uygulanmasının, HCC hücre hatlarında sorafenib direncinin üstesinden geldiği ve böylece sorafenib ile tedavi edilen hastalarda prognozu potansiyel olarak iyileştirdiği gösterilmiştir.



11.GEREÇ VE YÖNTEM

11.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız Ocak 2014 – Ocak 2022 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran HSK tanılı hastalarla gerçekleştirildi. Toplamda 540 hasta incelendi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 300 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üstü olmak
- Radyolojik ve/veya histolojik olarak HSK tanısı almış olmak
- En az 3 yıldır takip ediliyor olmak
- Tanı ve takiplerinde dinamik manyetik rezonans görüntüleme veya trifazik bilgisayarlı tomografisi çekilmiş olmak

Hastaların tüm verileri elektronik arşiv sisteminden kaydedildi.

Hastalar aspirin kullanan ve kullanmayanlar olarak ikiye ayrıldı.

Aspirin kullanma; HSK tanısından önce veya tanı anından itibaren aspirin kullananlar olarak tanımlandı. Aspirin kullanımı reçete kayıtlarına göre yapıldı.

Aspirin kullanma kriteri ≥ 3 ay ve ≥ 100 mg/gün olarak belirlendi.

Tümörün morfolojik özellikleri dinamik MR ve/veya trifazik BT'ye göre belirlendi.

Tümör boyutu kaydedilirken tümörün en uzun çapı kaydedildi.

Tümörün diferansiyasyon derecesi; biyopsi ile tanı konulan hastaların histopatolojik değerlendirilmesine göre belirlendi.

Yaşam düresi; HSK tanısı aldıktan sonra geçen süre 'ay' olarak hesaplandı.

Çalışmanın etik kurul onayı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 4/11/2022 tarihinde 107 sayılı karar ile alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam formları ile bilgilendirme yapılarak onayları alındı ve çalışma Helsinki Deklorasyonu ilkelerine göre yapıldı.

11.2. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenleri normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermediği için yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ise Chi-Squared ve Fisher Exact test uygulandı. Yaşam süresini etkileyen risk faktörleri incelenirken ise Univariate Logistic Regression analizi uygulandı, anlamlı bulunan faktörler ile ise Multiple Logistic Regression modeli oluşturuldu. Verilen analizi IBM SPSS 21 programında yapıldı.



12. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 300 hastanın 104'ü (%34.6) aspirin kullanırken, 196 hasta (%65.4) aspirin kullanmıyordu.

Hastaların demografik, etyolojik özellikleri Tablo 8'de verildi.

Her iki grupta da belirgin erkek dominansı mevcut olup (sırasıyla %79.6 ve %80.8), gruplar arasında fark izlenmedi ($p=0.808$).

Etyolojik faktörler açısından her iki grupta da en sık neden Hepatit B olarak izlendi. Aspirin kullanmayan grupta Hepatit B dominansı anlamlı derecede yüksekti. Non-alkoliksteatohepatit'in aspirin kullanan grupta ikinci en sık neden olduğu ve aspirin kullanmayan gruba göre anlamlı derecede fazla olduğunu gördük. Etyolojide "Diğer" olarak adlandırılan grupta (Primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit, kriptojenik, tirozinemi...) aspirin kullanan grupta belirgin derecede fazlaydı.

Sirotik zemin açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p:0.978$).

Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p:0.430$, $p:0.793$). Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi sıklığı aspirin kullanan grupta anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.05$).

Yaşam süreleri açısından değerlendirildiğinde, aspirin kullanan hasta grubunda yaşam süresinin anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p:0.001$).

Tablo-8: Demografik ve Etyolojik Özellikleri

	Aspirin -		Aspirin +		P değeri
	Mean±SD (Min-Max) n	Median [IQR] %	Mean±SD (Min-Max) n	Median [IQR] %	
Sayı	196(%65.4)		104(%34.6)		
Erkek (%)	156	79,6	84	80,8	0,808 ^a
Yaş	62,71±11,93 (17-84)	62,5 [57-71]	66,42±10,16 (17-86)	67 [63-73]	0,002 ^b

Etyoloji					
Hepatit B	121	61,7*	48	46,2	
Hepatit C	32	16,3	15	14,4	
Non-Alkolik steatohepatit	39	19,9	34	32,7*	
Diğer	4	2,0	7	6,7*	
Siroz varlığı	136	69,4	72	69,2	0,978 ^a
Diabetes mellitus	75	38,3	35	33,7	0,430 ^a
Koroner arter hastalığı	88	44,9	63	60,6*	0,010 ^a
Hipertansiyon	93	47,4	51	49,0	0,793 ^a
Hiperlipidemi	12	6,1	34	32,7*	<0,001 ^a
Yaşam süresi	20,35±18,87 (2-122)	13 [8-27,75]	34,03±33,9 (1- 150)	18,5 [10-48]	0,001 ^b

p^a:Chi-Squared test, p^b:Mann Whitney U test, *anlamli yüksek olan oranı ifade eder

Gruplar arasında kanama sıklığı açısından değerlendirildiğinde, kanamanın sadece aspirin kullanan hasta grubunda olduğu izlendi (p:0.002) (Tablo 9). Hastaların endoskopik incelemelerine bakıldığında, aspirin kullanan gruptaki kanamaların tümünün akut eroziv gastrit veya mukozal kanamalar olduğu izlendi. Aspirin kullanan grupta varis kanaması izlenmedi. Hastaların kanama nedeniyle 3-6 gün arasında hospitalize edildiği ve hepsinin taburcu edildiği izlendi. Kanamaya bağlı mortalite izlenmedi.

Tablo 9. Kanama Sıklığı

	Aspirin -		Aspirin+		P değeri
	N	%	n	%	
Kanama	0	0,0	6	5,8*	0,002

p:Fisher Exact test

Tümörün morfolojik özellikleri Tablo-10'da verildi. İnfiltratif tip ve tümör fokalitesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05). Maksimal tümör çapı

açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi (p:0.283). Portal ven trombozu ve AFP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p:0.456, p:0.429).

Tablo-10: Tümörün Morfolojik Özellikleri

	Aspirin -		Aspirin+		P değeri
	Mean±SD (Min-Max) N	Median [IQR] %	Mean±SD (Min-Max) n	Median [IQR] %	
İnfiltratif tip	25	12,8	11	10,6	0,581 ^a
Tümör çapı >5cm	99	50,5	46	44,2	0,300 ^a
Maksimal tm çapı	6,12±3,85 (2-18)	5 [3-8]	5,41±3,17 (2-14)	4 [3-7]	0,283 ^b
Unifokal	96	49,0	64	61,5*	0,038 ^a
Multifokal	100	51,0*	40	38,5	
Porta Ven Trombozu	45	23	20	19.2	0,456 ^b
AFP ortalama	7150,19±31669,44 (0-291495)	64 [8,25- 733,5]	2234,77±6783,12 (1,5-49000)	61,5 [4,85- 967,5]	0,492 ^b
AFP>400	61	31,1	36	34,6	0,538 ^a

p^a:Chi-Squared test, p^b:Mann Whitney U test, *anlamlı yüksek olan oranı ifade eder

AFP: Alfa-Feto Protein

Toplam 300 hastanın 175'i histopatolojik olarak tanıdı (Tablo-11).

175 hastanın % 32.5'i aspirin kullanan grupta, %67.5'si aspirin kullanmayan gruptaydı. Histopatolojik olarak, gruplar arasında, kötü/orta/iyi diferansiasyon açısından anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Tablo -11: Tümörün Histopatolojik Özellikleri

	Aspirin -		Aspirin+		P değeri
	n	%	N	%	
Biyopsi ile tanı alan	118	60,2	57	54,8	0,367
Kötü diferansiye	42	36,2	16	28,1	0,633
Orta diferansiye	29	25,0	15	26,3	
İyi diferansiye	45	38,8	26	45,6	

p:Chi-Squared test

Sağkalım üzerine etkili faktörler Tablo 12’de verildi.

Univariate analizde yaşam süresi üzerine etkili faktörler incelendi. Hepatit C etyolojisine sahip olmak, tümör çapının ≥ 5 cm, multifokal tümör varlığı, portal ven trombozu, AFP ≥ 400 olması ve aspirin kullanımı, yaşam süresi üzerine etkili faktörler olarak izlendi ($p < 0.05$).

Multivariate analizde, yaşam süresi üzerine etkili bağımsız risk faktörleri incelendi.

Etyolojide Hepatit B, C ve Non-Alkoliksteatohepatit varlığı, portal ven trombozu ve aspirin kullanımı; yaşam süresi üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak bulundu ($p < 0.05$). En etkili bağımsız risk faktörünün portal ven trombozu olduğu belirlendi (HR:1.885) (Tablo 12).

Tablo -12: Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler (Tüm Hastalar)

	Univariate		Multivariate	
Yaş	1,004 (0,985-1,023)	0,687	1,033 (1,01-1,056)	0,018
Erkek cinsiyet	0,816 (0,501-1,33)	0,415	0,648 (0,348-1,206)	0,171
Etyoloji				
Diğer	Ref.	0,080	Ref.	0,001
Hepatit B	0,443 (0,176-1,115)	0,084	0,152 (0,049-0,474)	0,001
Hepatit C	0,256 (0,087-0,754)	0,013	0,078 (0,021-0,294)	<0,001
Non-Alkolik steatohepatit	0,524 (0,198-1,385)	0,192	0,242 (0,074-0,797)	0,020
Siroz varlığı	0,757 (0,490-1,170)	0,210	0,656 (0,371-1,159)	0,146
Tümör çapı ≥ 5 cm	2,126 (1,393-3,247)	<0,001	1,298 (0,607-2,778)	0,501
Maksimal tm çapı	1,045 (0,979-1,115)	0,182	0,973 (0,871-1,086)	0,621
Multifokal	2,227 (1,457-3,406)	<0,001	1,491 (0,887-2,508)	0,132
Portal Ven Trombozu	2,580 (1,667-3,995)	<0,001	1,885 (1,020-3,484)	0,043
AFP ≥ 400	2,093 (1,38-3,174)	0,001	1,611 (0,937-2,771)	0,085
Kanama	0,044 (0-5,613)	0,207	0 (0-*)	0,968
Aspirin kullanımı	0,433 (0,264-0,711)	0,001	0,381 (0,21-0,693)	0,002

p:Cox Regression*extreme value

AFP: Alfa-Feto Protein

Statin grubu ilaçlarında, aspirin gibi kemopreventif ve hepatotofik etkileri ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır (131-135).

Aspirin kullanımının yaşam süresi üzerine etkileri daha net değerlendirmek için, statin kullanan hastalar inceleme dışında bırakılarak yeniden değerlendirildi (Tablo -13).

Univariate analizde yaşam süresi üzerine etkili faktörler incelendi. Tümör çapının ≥ 5 cm, multifokal tümör varlığı, portal ven trombozu, AFP ≥ 400 olması ve aspirin kullanımı, yaşam süresi üzerine etkili faktörler olarak izlendi ($p < 0.05$).

Multivariate analizde, yaşam süresi üzerine etkili bağımsız risk faktörleri incelendi. Etyolojide Hepatit B, C ; portal ven trombozu ve aspirin kullanımı; yaşam süresi üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak bulundu ($p < 0.05$). En etkili bağımsız risk faktörünün portal ven trombozu olduğu belirlendi (ref=2.172) (Tablo -13).

Tablo -13. Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler (Statin Kullananlar Hariç)

	Univariate		Multivariate	
Yaş	1,005 (0,986-1,025)	0,593	1,029 (1,005-1,053)	0,018
Erkek cinsiyet	0,751 (0,447-1,262)	0,279	0,54 (0,28-1,042)	0,066
Etyoloji				
Diğer	Ref.	0,422	Ref.	0,024
Hepatit B	0,574 (0,205-1,602)	0,289	0,21 (0,057-0,768)	0,018
Hepatit C	0,391 (0,122-1,252)	0,114	0,117 (0,027-0,505)	0,004
Non-Alkolik steatohepatit	0,627 (0,209-1,881)	0,405	0,291 (0,075-1,132)	0,075
Siroz varlığı	0,767 (0,472-1,245)	0,283	0,784 (0,401-1,533)	0,477
Tümör çapı >=5cm	2,394 (1,504-3,81)	<0,001	1,581 (0,687-3,636)	0,281
Maksimal tm çapı	1,057 (0,987-1,132)	0,113	0,971 (0,862-1,093)	0,624
Multifokal	2,335 (1,458-3,741)	<0,001	1,48 (0,831-2,637)	0,183
Portal Ven Trombozu	2,825 (1,761-4,532)	<0,001	2,172 (1,144-4,125)	0,018
AFP>=400	2,249 (1,426-3,547)	<0,001	1,384 (0,761-2,515)	0,287
Kanama	0,048 (0-354,325)	0,505	0 (0-*)	0,971
Aspirin kullanımı	0,316 (0,165-0,607)	0,001	0,306 (0,146-0,643)	0,002

p:Cox Regression*extreme value

AFP: Alfa-Feto Protein

13. TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinoma, en sık görülen 5. tümör olup, kansere bağlı ölümlerde, özellikle erkeklerde 2. sıradadır. 5 yıllık yaşam şansı %18'dir. Karaciğer primer tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturur. HSK, %85 sirotik zeminde gelişir ve sirotik hastalarda yıllık insidansı %2-4'tür (7, 136).

Biz bu çalışmada, aspirin kullanımının HSK'lı hastaların yaşam süresi üzerine etkilerini belirlemeyi amaçladık.

- Aspirin kullanımı; major kanama riskini, kanamaya bağlı mortaliteyi ve hastanede kalış süresini arttırıyor mu?
- Aspirin kullanımının tümör morfolojisi ve histopatolojisi üzerine etkileri mevcut mu?
- Aspirin kullanımı, HSK'lı hastalarda kanama riski belirlendikten sonra rutin tedavide önerilebilir mi?

Gibi soruların cevaplarını aradık.

Li ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 18.855 HSK tanıli hastayı değerlendirmiş ve sadece karaciğer rezeksiyonu veya TAKE yapılan hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir. Hastalar aspirin kullananlar ve kullanmayanlar olarak ikiye ayrılmış ve aspirin kullanımı; en az 4 hafta kullanmış olmak olarak tanımlanmıştır. Hastalar ortalama 2-4 yıl takip edilmiş ve aspirin kullanan hastalarda, HSK rekürrensini daha az olduğu ve tüm ölüm nedenlerinin anlamlı olacak şekilde az olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Aspirin kullanımının major kanama riskiyle ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (137).

Simon ve ark. aspirinin HSK'da primer kemopreventif etkisini inceledikleri bir çalışmada, toplam 133.371 hasta değerlendirmişler ve hastaları ortalama 26 yıl takip etmişlerdir. Aspirin kullanımını hafta en 2 doz, 81-325 mg aspirin almak olarak tanımlamışlardır. Hastaların aspirin kullanımı hazırlanan bir anket yardımıyla değerlendirilmiştir. En az 5 yıl, haftada en az iki adet standart doz (325 mg) aspirin kullanan

hastalarda HSK riskinin düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Fakat bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttu. Prospektif bir çalışma olmasına rağmen gözlemsel bir çalışma olup, randomize kontrollü çalışma değildir. Çalışmaya analjezi nedeniyle aspirin kullanan hastalar dahil edilmiş olup diğer komorbiditeler nedeniyle kullanan hastalar dahil edilmemiştir, bu durumun da ciddi biasa yol açabileceğini düşünmekteyiz. Sadece Amerika’da beyaz popülasyonda yapılmış bir çalışma tüm topluma atfedilemez. Ayrıca ilk 4 yıl içinde HSK gelişen hastalar hariç, HSK gelişme riski uzun takip süresinde değişmemiştir. Aspirin kullanımı anket sorularından alınan cevaplara göre belirlenmiştir. Statin grubu ilaçlarda da kemopreventif özellikleri mevcut olan hasta grubu, bu çalışmada gözardı edilmiş ve statin kullananlar belirtilmemiştir. Özellikle sirotik hastaların karaciğer rezervleri belirtilmemiş olup özellikle ileri evre sirotik hastalara aspirin hiç önerilmemiş olabilir. Bu durumda ciddi biasa neden olabileceğini düşünüyoruz (138).

Memel ve ark. çok merkezli yaptıkları 19 çalışmayı içeren bir meta-analizde, 7 ülkeden yapılan çalışmaları değerlendirmiştir. 2.3 milyon sirotik ve non-sirotik hastada, 1900 HSK insidansı saptanmıştır. Aspirin kullanan hastalarda HSK riskinin belirgin olarak az olduğu belirtilmiştir. Aspirinin bu etkisinin hem batı hem de doğu toplumlarında benzer özellikte olduğu görülmüştür. Fakat bu meta-analizde değerlendirilen çalışmaların büyük bir kısmı gözlemsel çalışmalardır. Hasta seçimlerinde ki bias net ortaya konmamıştır. Çalışmaların yarısında sirotik veya non-sirotik hasta durumu belirtilmemiştir. Aspirin kullanımı yine çalışmaların çoğunda anket cevabı olarak kaydedilmiştir. Çalışmalarda homojen standart bir aspirin kullanım dozu ve süresi belirtilmemiştir. Ayrıca diğer hepatoprotektif ilaç (metformin, statin) kullanımı da çalışmaların büyük bir çoğunluğunda belirtilmemiştir (139).

Gardini ve ark. ileri evre HSK tanılı hastalarda, aspirin etkileri ile ilgili 304 hastayı değerlendirmişlerdir. Sorafenib ve regorafenib kullanan hastalarda, aspirinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma etkilerini incelemişlerdir. Aspirin kullanımı; kemoterapotik ajan ile aynı anda 100 mg veya daha az aspirin kullanan hastalar olarak tanımlanmıştır. Aspirin kullanımının ileri evre HSK hastalarında klinik verilerde iyileşme yaptığını ve yaşam süresi üzerine prediktif bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (140).

Lee ve ark. hepatit B' ye sekonder sirotik veya non-sirotik 10751 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Aspirin kullanımı en az 81 mg ve veya daha fazla kullanımı olarak belirlenmiş ve kullanma süresi net belirtilmemiştir. Hastalarda aspirin ile tedavi HCC riskini azaltmada anlamlı bulunmuş ve bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir (141).

Boas ve ark. transarteriyel kemoembolizasyon tedavi ile aspirin kombinasyonunun HSK'lı hastalarda yaşam süresi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu retrospektif çalışmaya 304 hasta dahil edilmiş. Aspirin kullanımı; TAKE tedavisinin başında ya da devamında aspirin kullanan hastalar, ≥ 81 mg aspirin ve ≥ 4 hafta kullananlar olarak tanımlanmışlardır. Aspirin kullanımının, karaciğer testlerini iyileştirdiğini ve TAKE sonrası yaşam süresi üzerine olumlu etkileri olduğunu görmüşlerdir. Fakat progresyona kadar geçen süre ve tedaviye yanıt üzerine herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (142).

Li ve ark. 7 çalışmadan oluşan bir meta-analizde aspirin kullanan hepatit B ve hepatit C hastalarında HSK insidansını incelemişlerdir. Çalışmaların tümü retrospektif olup, aspirin kullanımı çoğunda anket soru cevabı şeklinde alınmıştır. Aspirin kullanımı; her çalışmada standart olmamakla birlikte çoğunda >75 mg/gün ve en az 3 ay almak olarak tanımlanmıştır. Çalışmaların çoğunda aspirin dışı kemopreventif özelliği olan ilaçlar belirtilmemiştir. Aspirin kullanımının, HSK riskini düşüren bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (143).

Liao ve ark. 6700 yeni tanı HCV ile enfekte hastalarda, aspirin kullanımının HSK riski üzerine etkilerini araştırmışlardır. Aspirin kullanan ve kullanmayan hastaları yaş, cinsiyet ve HCV tanı yılına göre birebir eşleme yapmışlardır. Yeni HCV ile enfekte hastalarda aspirin kullanımının HSK riskini azalttığını belirtmişlerdir. Fakat bu çalışma; retrospektif bir çalışma olup, aspirin kullanımının standart dozu ve süresi her hastada aynı olmayıp, hastaların karaciğer rezervleri, diğer kemopreventif ilaç kullanım öyküleri gibi limitasyonlara sahiptir ve bu durum ciddi biasa yol açabilir (144).

Lee ve ark. 7434 hastadan oluşan bir çalışmada, kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda aspirin kullanımının HSK gelişimi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Aspirin kullanımının ≥ 81 mg/gün ve ≥ 3 ay olarak tanımlanmışlardır. Aspirin dozunu 100 mg üstü ve altı olarak ikiye ayırmışlar ve hem düşük doz hemde yüksek doz aspirin kullanımının HSK riskini

azalttığını belirtmişlerdir. Aspirin kullanımının major kanama riskini arttırmadığı sonucuna varmışlardır. Ama özellikle sirotik hastalarda kanama riski açısından aspirin verirken dikkatli olunmasını önermişlerdir. Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, aspirin kullanımı reçete kontrolü ile olmayıp, sadece interferon tedavisi alan hastaları kapsayıp direkt etkili ajanlarla tedavi edilenlerde etkisi bilinmemektedir. Bu durum değişik limitasyonlara yol açmaktadır (145).

Bir diğer önemli konuda, statin kullanımıdır. Literatürde statinlerin HSK'da hem yaşam süresi hem de rekürrensi üzerine olumlu etkilerini gösteren çok sayıda güncel çalışma bulunmaktadır. Aspirinin etkilerini değerlendirirken, diğer bir kemopreventif ve hepatotropik ilaç grubu olan “Statinler” kullanımı da detaylı sorgulandı. Çalışmamızda özellikle cox regresyon analizinde, aspirin kullanıp statin kullanmayan hasta grubu detaylı değerlendirildi (146-149)

Biz bu çalışmada, aspirin kullanımının tümör morfolojisi (fokalitesi, infiltratif görünüm, maksimal tümör çapı), histopatolojisi (diferansiasyon) ve agresifite kriterleri (portal ven trombozu, AFP seviyeleri) üzerine herhangi bir etkisi olmadığını gördük. Literatürde aspirinin tümör morfolojisi ve agresifite kriterleri üzerine etkileri tutarsızdır.

Biz çalışmamızda gastrointestinal kanamaların tamamının aspirin kullanan grupta olduğunu gördük. Fakat aspirin kullanımının majör kanama riskini arttırmadığını ve mortaliteye neden olmadığını saptadık. Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu kanaatindeyiz. Literatürdeki birçok çalışmada gözardı edilen komorbid hastalıkları detaylı olarak inceledik. Aspirin kullanan hastaların daha yaşlı ve daha çok komorbid hastalıkları olmasına rağmen daha uzun yaşam süresi olduğunu gördük. Bu durum “HSK'lı hastalarda aspirin primer profilaksi de verilmeli midir?” sorusunu akla getirmektedir.

Literatürdeki diğer önemli kısıtlılık da aspirin dozu ve süresi net değildir. Literatürdeki çalışmalarda; Aspirin kullanım süresi en az 1 ay, en fazla 3 ay ve en az 75 mg olarak kabul edilmiştir. Biz çalışmamızda en az 3 ay ve 100 mg olarak belirledik.

Literatürde çalışmaların büyük çoğunluğunda aspirin kullanımı anket yardımıyla sorgulanmış ve kayıt edilmiştir. Hastalar uzak geçmişi ile ilgili tam doğru cevaplar veremeyebilir. Biz çalışmamızda, aspirin kullanımını hem reçete kayıtlarından hemde hastaların anamnezindeki detaylı sorgulama üzerinden belirledik.

Literatürde çalışmaların çoğunda hastaların statin kullanımı gözardı edilmiştir. Oysa literatürde statin kullanımının kemopreventif, yaşam süresi ve tümör rekürrensi üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda yaşam süresi üzerine etkili faktörleri belirlerken, hem genel popülasyona hemde aspirin kullananlardan statin kullananların çıkarıldığı hasta grubunda da verilerimizi değerlendirdik.

Aspirinin her iki grupta da yaşam süresi üzerine bağımsız risk faktörü olduğunu gördük. Aspirinin bu etkisininin bazı önemli mekanizmalara bağlı olabileceğini düşünmekteyiz:

- Aspirinin fibrozis, portal hipertansiyon ve karaciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkisinden selektif siklooksijenaz-2 inhibisyonunun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (150)
- Ek olarak, hayvan modellerinde aspirin, hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonunda ve fibrozisin teşvik edilmesinde önemli bir faktör olarak bilinen trombosit kaynaklı büyüme faktörünü inhibe ettiği gösterilmiştir (151)
- Ayrıca, son kanıtlar, karaciğerde trombosit alımı ve aktivasyonunun, özellikle trombosit glikoprotein Iba sinyali aracılığıyla farelerde HSK gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (113).

Çalışmamızın retrospektif çalışma olması, örneklem sayısının nispeten az olması ve hasta subgruplarının heterojen olması çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır. Tek merkez deneyimi olduğu için tüm popülasyona atfedilemez. Aspirinin etkileri altta yatan etyolojiye göre değişmekte midir? Aspirinin etkileri sirotik/non-sirotik zemine göre değişmekte midir? HSK'da kemoprofilaksi için ideal aspirin dozu nedir? HSK'da kemoprofilaksi için ideal aspirin kullanım süresi en az ne kadar olmalıdır? Sekonder profilaksi nedeniyle aspirin alan hastalarda, komorbid hastalıkların yaşam süresi üzerine

etkileri nelerdir? Diğer potansiyel kemoprotektif (örneğin; statinler, metformin...) ilaçlarla birlikte kullanım? Gibi soruların cevaplarını bulmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



14. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, gerek HSK tanılı hastalarda gerekse HSK tanısı öncesinde, sirotik veya non-sirotik hastalara hem klinik hem de laboratuvar iyileşme açısından ayrıca progresyonsuz yaşam süresi ve genel sağkalım açısından, hastaların major kanama riskleri belirlendikten sonra aspirin önerilmeli midir? Güncel çalışmalar ve meta-analizlere göre bu sorunun cevabı şimdilik “hayır” olarak gözükmemektedir.

Bu konuyla ilgili diğer cevaplanmamış problem ise, aspirinin ne kadar dozda ne kadar süre verilmesi gerektiğidir. Literatür bu konuyla ilgili de net cevap verememektedir.

Belki sekonder profilaksi nedeniyle aspirin kullanan hastalar, tedavinin devamı açısından, kanama riskleri de gözönünde bulundurularak, cesaretlendirilebilir.

Bu konuda hem HSK tanısı öncesi hem de HSK tanısı konulduktan sonra aspirin kullanımı ile ilgili çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

15. KAYNAKLAR

1. **Okuda K.** Epidemiology of primary liver cancer. In: Primary Liver Cancer in Japan, Tobe, T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo, **1992**.
2. **Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM.** Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? *Clinicopathologic analysis. Mod Pathol*, **2014**; 27:420.
3. **Le Bail B, Bernard PH, Carles J, et al.** Prevalence of liver cell dysplasia and association with HCC in a series of 100 cirrhotic liver explants. *J Hepatol*, **1997**; 27:835.
4. **Kojiro M, Roskams T.** Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules, *Semin Liver Dis*, **2005**; 25:133.
5. **Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al.** Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology*, **2021**; 73(1):158.
6. **Kanwal F, Singal AG.** Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*, **2019**; 157:54.
7. **Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al.** Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*, **2017**; 109.
8. **Parkin DM.** Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[No. 155]. Lyon: IARC Press, **2002**.
9. **Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al.** The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* **2017**; 3:1683.
10. **Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al.** Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*, **2007**; 317:121.
11. **Singal AG, Lampertico P, Nahon P.** Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*, **2020**; 72:250.
12. **Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M.** Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer*, **2018**; 142:2471.
13. Yang, J.D., et al., *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(10): p. 589-604.
14. **Massarweh NN, El-Serag HB.** Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*, **2017**; 24:107.
15. Yang, J.D., et al., *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(10): p. 589-604.

16. **Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al.** The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, **2006**; 43:1303.
17. **Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, et al.** Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2007**; 5:938.
18. **Yuen, M.F., et al.,** *Hepatitis B virus infection*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18035.
19. **Liang, T.J.,** *Hepatitis B: the virus and disease*. Hepatology, 2009. **49**(5 Suppl): p. S13-21.
20. Pascual, S., I. Herrera, and J. Irurzun, *New advances in hepatocellular carcinoma*. World J Hepatol, 2016. **8**(9): p. 421-38.
21. Li, T.Y., et al., *Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review*. World J Gastroenterol, 2019. **25**(27): p. 3527-3537.
22. Neufeldt, C.J., et al., *Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family*. Nat Rev Microbiol, 2018. **16**(3): p. 125-142.
23. Guss, D., et al., *Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Primary Care Settings*. J Gen Intern Med, 2018. **33**(4): p. 551-557.
24. Chen, Z., et al., *Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma*. Am J Cancer Res, 2020. **10**(9): p. 2993-3036.
25. Seitz, H.K., et al., *Alcoholic liver disease*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 16.
26. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
27. Marchese, S., et al., *Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development*. Toxins (Basel), 2018. **10**(6).
28. Roberts, L.R., et al., *Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 401-421.
29. Pascual, S., I. Herrera, and J. Irurzun, *New advances in hepatocellular carcinoma*. World J Hepatol, 2016. **8**(9): p. 421-38.
30. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1992;339(8799):943-6.
31. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(4):1409-17.
32. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1459-76.
33. ElMBERG M, HULTCRANTZ R, EKBOM A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1733-41.

34. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2014;3(1):31-40.
35. Manzia TM, Angelico R, Toti L, et al. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case reports. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1181-3.
36. Grazioli, L., et al., *Primary benign liver lesions*. *Eur J Radiol*, 2017. **95**: p. 378-398.
37. Ho, A.K., S. Girgis, and G. Low, *Uncommon liver lesions with multimodality imaging and pathology correlation*. *Clin Radiol*, 2018. **73**(2): p. 191-204.
38. Heiken, J.P., *Distinguishing benign from malignant liver tumours*. *Cancer Imaging*, 2007. **7 Spec No A**(Special issue A): p. S1-14.
39. Gore, R.M., et al., *That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important?* *Cancer Imaging*, 2012. **12**(2): p. 373-84.
40. Groen, K.A., *Primary and metastatic liver cancer*. *Semin Oncol Nurs*, 1999. **15**(1): p. 48-57.
41. Coleman, W.B., *Mechanisms of human hepatocarcinogenesis*. *Curr Mol Med*, 2003. **3**(6): p. 573-88.
42. Shiraha, H., K. Yamamoto, and M. Namba, *Human hepatocyte carcinogenesis (review)*. *Int J Oncol*, 2013. **42**(4): p. 1133-8.
43. Farazi, P.A. and R.A. DePinho, *Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment*. *Nat Rev Cancer*, 2006. **6**(9): p. 674-87.
44. Guerrieri F, Belloni L, Pediconi N, Levrero M. Molecular Mechanisms of HBV-Associated Hepatocarcinogenesis. *Semin Liver Dis* 2013;33(2):147-56.
45. Mínguez B, Tovar V, Chiang D, Villanueva A, Llovet JM. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma and molecular therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3):186-94.
46. Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV-and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013;13(2):123-35.
47. Moeini A, Cornella H, Villanueva A. Emerging Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2012;1(2):83-93.
48. Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012;44(7):765-9.
49. Aoki H, Kajino K, Arakawa Y, Hino O. Molecular cloning of a rat chromosome putative recombinogenic sequence homologous to the hepatitis B virus encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(14):7300-4.
50. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995;22(3):983-93.

51. Choi BI, Lee JM, Kim TK, Dioguardi Burgio M, Vilgrain V. Diagnosing Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis: Imaging Performance. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):10-21.
52. *Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia*. *Hepatology*, 2009. **49**(2): p. 658-64.
53. 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(3):635-54.
54. Park YN, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2011;36(3):232-43.
55. F, O., *Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme*. Türk Radyoloji Derneği Seminerleri, 2015. **3**: p. 437-460.
56. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):17-25.
57. Farazi, P.A. and R.A. DePinho, *Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment*. *Nat Rev Cancer*, 2006. **6**(9): p. 674-87.
58. Ronot M, Purcell Y, Vilgrain V. Hepatocellular Carcinoma: Current Imaging Modalities for Diagnosis and Prognosis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(4):934-50.
59. Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2405-13.
60. **Kansagara D, Papak J, Pasha AS, et al.** Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*, **2014**; 161:261.
61. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, **2018**; 69:182.
62. Cabrera, R. and D.R. Nelson, *Review article: the management of hepatocellular carcinoma*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(4): p. 461-76.
63. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2014;7(2)
64. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39(6):1076-84.
65. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, Siegel BA, Peters MG, Heiken JP, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US and PET. *Radiology* 2003;226(2):533-42.
66. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Nobel Tıp Kitabevi. Yayın tarihi: 09/2011. ISBN: 978975420862.
67. Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC, Cioni D. Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2(5):697-703

68. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
69. Lee MW, Kim YJ, Park HS, Yu NC, Jung SI, Ko SY, et al. Targeted sonography for small hepatocellular carcinoma discovered by CT or MRI: factors affecting sonographic detection. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(5):W396-400.
70. Sherman M. The radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):610-2.
71. Hashimoto K, Murakami T, Dono K, Hori M, Kim T, Kudo M, et al. Quantitative tissue blood flow measurement of the liver parenchyma: comparison between xenon CT and perfusion CT. *Dig Dis Sci* 2007;52(4):943-9.
72. Lee JH, Lee JM, Kim SJ, Baek JH, Yun SH, Kim KW, et al. Enhancement patterns of Hepatocellular carcinomas on multiphasic multidetector row CT: comparison with pathological differentiation. *Br J Radiol* 2012;85(1017):e573-83.
73. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB Jr, Lamm RL, Beaulieu CF, Jain KA. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000;215(3):746-51.
74. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27(1): 273-8.
75. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008;247(2):311-30.
76. Hwang J, Kim SH, Lee MW, Lee JY. Small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MRI and multiphasic 64-multirow detector CT. *Br J Radiol* 2012;85(1015):e314-22.
77. Chang KJ, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. 3.0-T MR imaging of the abdomen: comparison with 1.5 T. *Radiographics* 2008;28(7): 1983-98.
78. Honda H, Tajima T, Kajiyama K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Vascular changes in hepatocellular carcinoma: correlation of radiologic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(5):1213-7.
79. Matsui O. Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intra-arterial contrast injection. *Intervirology* 2004;47(3-5):271-6.
80. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992;183(3):819-25.
81. Albiin N. MRI of Focal Liver Lesions. *Curr Med Imaging Rev* 2012;8(2):107-16.
82. Karam AR, Shankar S, Surapaneni P, Kim YH, Hussain S. Focal nodular hyperplasia: central scar enhancement pattern using Gadoxetate Disodium. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(2):341-4.
83. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPAenhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008;43(7):504-11.

84. Chernyak, V., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients*. Radiology, 2018. **289**(3): p. 816-830.
85. **Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kieler AZ, Tang A, Fowler KJ, Sirlin CB.** 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *RadioGraphics*, **2017**; 37(7):1994-2017.
86. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumors of digestive system. WHO press; 2010. p. 304.
87. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics*. 2013;33(6):1653-68.
88. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
89. Satla CB, Jung I, Kobori L, et al. Benefits of the 8th American Joint Committee on Cancer System for Hepatocellular Carcinoma Staging. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):243-8.
90. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(1):16-24.
91. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
92. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology*. 2000;31(4):840-5.
93. **Forner A, Reig M, Bruix J.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, **2018**; 391:1301.
94. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **2018**; 68:723.
95. karacigerim.tkciv.org/index.php/8-07/22-hsk-tani-evreleme-tedavi-2018-aasld
96. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
97. Clappers N, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart* 2007;93:258-265
98. Becker RC, Fintel DJ, Green D. Antithrombotic therapy. 4th Ed. New York: Professional Communications Inc.; 2006: 89-114.
99. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206- 1218.

100. Verheugt FW, Smith SC, Jr. The lady aspirin for cardiovascular disease. *Lancet* 2005;366:1148-1150.
101. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
102. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):234S-264S.
103. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, et al. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systemic review. *BMJ* 2001;322:329-333.
104. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:513-548.
105. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-160.
106. Pamukcu B. A review of aspirin resistance: definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:213-222.
107. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-2336.
108. Hanjin C, Frishman WH, Lerner RG. Aspirin: mechanism and clinical applications. *Cardiol Rev* 2006;14:18-25.
109. Singh B, Berry JA, Shoher A, Ramakrishnan V, Lucci A. COX-2 overexpression increases motility and invasion of breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2005;26(5):1393-1399.
110. Lim HY, Joo HJ, Choi JH, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(2): 519-525.
111. Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis*. 2000;21(2):139-146. doi:[10.1093/carcin/21.2.139](https://doi.org/10.1093/carcin/21.2.139)
112. Guo Z, Jiang JH, Zhang J, Yang HJ, Yang FQ, Qi YP, et al. COX-2 Promotes Migration and Invasion by the Side Population of Cancer Stem Cell-Like Hepatocellular Carcinoma Cells. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1806. [PubMed: 26554780]
113. Malehmir M, Pfister D, Gallage S, Szydłowska M, Inverso D, Kotsiliti E, et al. Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med*. 2019;25(4):641–55. [PubMed: 30936549]
114. Yoshida S, Ikenaga N, Liu SB, Peng ZW, Chung J, Sverdllov DY, et al. Extrahepatic platelet-derived growth factor- β , delivered by platelets, promotes activation of hepatic stellate cells and biliary fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1378–92. [PubMed: 25173753]

115. Assy N, Hussein O, Khalil A, Luder A, Szvalb S, Paizi M, et al. The beneficial effect of aspirin and enoxaparin on fibrosis progression and regenerative activity in a rat model of cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(5):1187–93. [PubMed: 17372820]
116. Jiang ZG, Feldbrügge L, Tapper EB, Popov Y, Ghaziani T, Afdhal N, et al. Aspirin use is associated with lower indices of liver fibrosis among adults in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(6):734–43. [PubMed: 26749582]
117. Simon TG, Henson J, Osganian S, Masia R, Chan AT, Chung RT, et al. Daily Aspirin Use Associated With Reduced Risk For Fibrosis Progression In Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(13):2776–84.e4. [PubMed: 31077838]
118. Trujillo-Murillo K, Rincón-Sánchez AR, Martínez-Rodríguez H, Bosques-Padilla F, Ramos-Jiménez J, Barrera-Saldaña HA, et al. Acetylsalicylic acid inhibits hepatitis C virus RNA and protein expression through cyclooxygenase 2 signaling pathways. *Hepatology*. 2008;47(5):1462–72. [PubMed: 18393288]
119. Rivas-Estilla AM, Bryan-Marrugo OL, Trujillo-Murillo K, Pérez-Ibave D, Charles-Niño C, Pedroza-Roldan C, et al. Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) induction is implicated in the antioxidative and antiviral activity of acetylsalicylic acid in HCV-expressing cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(11):G1264–73. [PubMed: 22442156]
120. Ríos-Ibarra CP, Lozano-Sepulveda S, Muñoz-Espinosa L, Rincón-Sánchez AR, Cordova-Fletes C, Rivas-Estilla AM. Downregulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression is implicated in the antiviral activity of acetylsalicylic acid in HCV-expressing cells. *Arch Virol*. 2014;159(12):3321–8. [PubMed: 25106115]
121. Yin P, Zhang L. Aspirin inhibits hepatitis C virus entry by downregulating claudin-1. *J Viral Hepat*. 2016;23(1):62–4. [PubMed: 26289738]
122. Sitia G, Aiolfi R, Di Lucia P, Mainetti M, Fiocchi A, Mingozi F, et al. Antiplatelet therapy prevents hepatocellular carcinoma and improves survival in a mouse model of chronic hepatitis B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(32):E2165–72. [PubMed: 22753481]
123. Chen G, Li X, Yang J, Li J, Wang X, He J, et al. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 expression in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):1110–7. [PubMed: 27695503]
124. Leng J, Han C, Demetris AJ, Michalopoulos GK, Wu T. Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular carcinoma cell growth through Akt activation: evidence for Akt inhibition in celecoxib-induced apoptosis. *Hepatology*. 2003;38(3):756–68. [PubMed: 12939602]
125. Foderà D, D'Alessandro N, Cusimano A, Poma P, Notarbartolo M, Lampiasi N, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell growth in human hepatocellular carcinoma cells by COX-2 inhibitors. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1028:440–9. [PubMed: 15650269]

126. Fredriksson L, Herpers B, Benedetti G, Matadin Q, Puigvert JC, de Bont H, et al. Diclofenac inhibits tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor- κ B activation causing synergistic hepatocyte apoptosis. *Hepatology*. 2011;53(6):2027–41. [PubMed: 21433042]
127. Malka D, Pacault V, De Baere T, Ducreux M, Boige V. Antitumoral effect of celecoxib in hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4805–6. [PubMed: 16034068]
128. Kern MA, Schubert D, Sahi D, Schöneweiss MM, Moll I, Haugg AM, et al. Proapoptotic and antiproliferative potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in human liver tumor cells. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):885–94. [PubMed: 12297835]
129. Tai Y, Zhang LH, Gao JH, Zhao C, Tong H, Ye C, et al. Suppressing growth and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by celecoxib through inhibition of cyclooxygenase-2. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2831–48. [PubMed: 31114336]
130. Lin WF, Zhong MF, Zhang YR, Wang H, Zhao HT, Cheng BB, et al. Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Hepatocellular Carcinoma with Different BCLC Stages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:5670949. [PubMed: 30158964]
131. Islam MdM, Poly TN, Walther BA, Yang H-C, Li Y-C (Jack). Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Cancer* 2020 Mar 13;12(3):671.
132. Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Singh S, Pusceddu S, Milione M, Giacomelli L, et al. Statin use decreases the incidence of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Cancer* 2020 Apr 3;12(4):874.
133. Hamelin B. Hydrophilicity/ lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998 Jan 1;19(1):26–37.
134. Li S, Saviano A, Erstad DJ, Hoshida Y, Fuchs BC, Baumert T, et al. Risk factors, pathogenesis, and strategies for hepatocellular carcinoma prevention: emphasis on secondary prevention and its translational challenges. *JCM* 2020 Nov 25;9(12):3817.
135. Relja. Simvastatin modulates the adhesion and growth of hepatocellular carcinoma cells via decrease of integrin expression and ROCK. *Int J Oncol* 2011.
136. 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 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.
137. Li X, Yu Y, Liu L. Influence of aspirin use on clinical outcomes of patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Nov;45(6):101545. doi: 10.1016/j.clinre.2020.09.006. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33067170.
138. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, Chong DQ, Giovannucci EL, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Corey KE, Chung RT, Zhang X, Chan AT. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular

Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1683-1690. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4154. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):579. PMID: 30286235; PMCID: PMC6440745.

139. Memel ZN, Arvind A, Moninuola O, Philpotts L, Chung RT, Corey KE, Simon TG. Aspirin Use Is Associated with a Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatol Commun.* 2020 Nov 13;5(1):133-143. doi: 10.1002/hep4.1640. PMID: 33437907; PMCID: PMC7789838.

140. Casadei-Gardini A, Rovesti G, Dadduzio V, Vivaldi C, Lai E, Lonardi S, Fornaro L, Pretta A, Zagonel V, Bernardini L, Astara G, D'Amico FE, Masi G, Rimini M, Scartozzi M, Cascinu S. Impact of Aspirin on clinical outcome in advanced HCC patients receiving sorafenib and regorafenib. *HPB (Oxford).* 2021 Jun;23(6):915-920. doi: 10.1016/j.hpb.2020.09.024. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33191108.

141. Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, Yu SH, Lin JT, Wu MS, Wu CY. Association of Daily Aspirin Therapy With Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. *JAMA Intern Med.* 2019 May 1;179(5):633-640. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.8342. PMID: 30882847; PMCID: PMC6503573.

142. Boas FE, Brown KT, Ziv E, Yarmohammadi H, Sofocleous CT, Erinjeri JP, Harding JJ, Solomon SB. Aspirin Is Associated With Improved Liver Function After Embolization of Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Sep;213(3):1-7. doi: 10.2214/AJR.18.20846. Epub 2019 May 23. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Nov;213(5):1174. PMID: 31120783; PMCID: PMC6709849.

143. Li X, Wu S, Yu Y. Aspirin Use and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis B Virus or Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 8;7:569759. doi: 10.3389/fmed.2020.569759. PMID: 33490093; PMCID: PMC7820703.

144. Liao YH, Hsu RJ, Wang TH, Wu CT, Huang SY, Hsu CY, Su YC, Hsu WL, Liu DW. Aspirin decreases hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C virus carriers: a nationwide cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jan 9;20(1):6. doi: 10.1186/s12876-020-1158-y. PMID: 31918672; PMCID: PMC6953130.

145. Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, Lin JT, Wu MS, Wu CY. Association of Daily Aspirin Therapy With Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;18(12):2784-2792.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.036. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360983.

146. Zou B, Odden MC, Nguyen MH. Statin Use and Reduced Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb 11:S1542-3565(22)00137-9. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.057. Epub ahead of print. PMID: 35158055.

147. Yun B, Ahn SH, Oh J, Yoon JH, Kim BK. Statin Use is Associated with Better Post-Operative Prognosis Among Patients with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Eur J Clin Invest.* 2022 Dec 11:e13936. doi: 10.1111/eci.13936. Epub ahead of print. PMID: 36504405.

148. Choi WM, Kim HJ, Jo AJ, Choi SH, Han S, Ko MJ, Lim YS. Association of aspirin and statin use with the risk of liver cancer in chronic hepatitis B: A nationwide population-based study. *Liver Int.* 2021 Nov;41(11):2777-2785. doi: 10.1111/liv.15011. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34242482.

149. Khajeh E, Moghadam AD, Eslami P, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ramouz A, Shafiei S, Ghamarnejad O, Dezfouli SA, Rupp C, Springfield C, Carvalho C, Probst P, Mousavizadeh SM, Mehrabi A. Statin use is associated with the reduction in hepatocellular carcinoma recurrence after liver surgery. *BMC Cancer.* 2022 Jan 21;22(1):91. doi: 10.1186/s12885-022-09192-1. PMID: 35062904; PMCID: PMC8781082.

150. Yoshida S, Ikenaga N, Liu SB, Peng Z-W, Chung J, Sverdlov DY, et al. Extrahepatic platelet-derived growth factor- β , delivered by platelets, promotes activation of hepatic stellate cells and biliary fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2014 Dec;147(6):1378–1392.

151. Wang T, Fu X, Jin T, Zhang L, Liu B, Wu Y, et al. Aspirin targets P4HA2 through inhibiting NF- κ B and LMCD1-AS1/let-7g to inhibit tumour growth and collagen deposition in hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine* 2019 Jul;45:168–180.