



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AFP DÜZEYİ NORMAL OLAN HEPATOSELÜLER
KARSİNOMALI HASTALARDA MİKROVASKÜLER İNVAZYON
VE KÖTÜ DİFERANSİYASYONU TAHMİN EDEN
PARAMETRELER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut Burak KILCI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Volkan İNCE**

Malatya – 2021



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AFP DÜZEYİ NORMAL OLAN HEPATOSSELÜLER
KARSİNOMALI HASTALARDA MİKROVASKÜLER İNVAZYON
VE KÖTÜ DİFERANSİYASYONU TAHMİN EDEN
PARAMETRELER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mahmut Burak KILCI
ORCID ID: 0000-0001-9461-5222**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Volkan İNCE**

Malatya – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Anatomik Yapısı ve Özellikleri.....	3
2.2. Karaciğerin Fonksiyonları.....	5
2.3. Karaciğer Tümörleri.....	8
2.3.1. Benign Karaciğer Tümörleri.....	8
2.3.2. Malign Karaciğer Tümörleri.....	9
2.4. Hepatoselüler Karsinom.....	12
2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.4.2. Tanısal Değerlendirmeler	18
2.4.3. Evrelendirme	22
2.4.4. Tedavi Seçenekleri	31
2.5. Hepatoselüler Karsinomda Mikrovasküler İnvazyonun ve Diferansiyasyonun Önemi.....	42
2.5.1. Alfa-fetoprotein (AFP)	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı	47
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	48
3.3. Tanımlamalar	48
4. BULGULAR.....	50
4.1. Demografik özellikler	50
4.2. MİVİ pozitifliği – Kötü diferansiyasyon ve Post-transplant Rekürrens	51
4.3. MİVİ için Bağımsız Risk Faktörleri	51
4.4. Kötü diferansiyasyon için Bağımsız Risk Faktörleri	53
5. TARTIŞMA	56

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	75
EK-1. MİVİ Pozitifliği Üzerine Etki Eden Değişkenlerin ROC Analizi	75
EK-2. Kötü Diferansiasyon Üzerine Etki Eden Değişkenlerin ROC Analizi	76



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman daha çok çalışmayı ve çalışmayı sevmeyi öğreten kıymetli hocam, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Sezai Yılmaz'a, ayrıca, tez danışmanım Doç. Dr. Volkan İnce hocama, ve tezime katkılarından ötürü Prof. Dr. Brian Carr'a, ayrıca genel cerrahi eğitim sürem boyunca büyük emekleri geçen, birlikte çalışma imkanı bulduğum Prof. Dr. Cüneyt Kayaalp, Prof. Dr. Cengiz Ara, Prof. Dr. Burak Işık, Prof. Dr. Cemalettin Aydın, Prof. Dr. Mehmet Yılmaz, Prof. Dr. Bülent Ünal, Prof. Dr. Abuzer Dirican, Prof. Dr. Tevfik Tolga Şahin, Prof. Dr. Turgut Pişkin, Prof. Dr. Mustafa Ateş, Prof. Dr. Dinçer Özgör, Prof. Dr. Ahmet Sami Akbulut, Doç. Dr. Emrah Otan, Doç. Dr. Sait Murat Doğan, Doç. Dr. Fatih Sümer, Doç. Dr. Fatih Özdemir, Doç. Dr. Adil Başkiran, Doç. Dr. Bora Barut, Doç. Dr. Koray Kutlutürk, Doç. Dr. Fatih Gönültaş, Doç. Dr. Cemalettin Koç, Dr. Öğr. Ü. Veysel Ersan, Dr. Öğr. Ü. K. Barış Sarıcı, Dr. Öğr. Ü. Sertaç Usta, Dr. Öğr. Ü. Serdar Karakaş, Dr. Öğr. Ü. Arife Şimşek, Dr. Öğr. Ü. Ertuğrul Karabulut, Dr. Öğr. Ü. Kutay Sağlam, Dr. Öğr. Ü. Egemen Çiçek hocalarıma,

Radyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Ramazan Kutlu hocama,

Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalından Yaşar Bayındır hocama,

Patoloji Anabilim Dalından, Prof. Dr. Emine Şamdancı hocama,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma imkânı bulduğum; Dr. Öğr. Ü. Hüseyin Yönder, Op. Dr. Hüsamettin Bayraktar, Op. Dr. Hüseyin Kocaaslan, Op. Dr. Emrah Şahin, Op. Dr. Felat Çiftçi, Dr. Yasin Dalda, Dr. Mehmet Zeki Ögüt, Dr. Adem Tunçer, Dr. Ali Demir, Dr. Sekavet Aslanov, Dr. Zafer Bilen, Dr. Hasan Buran, Dr. İsa Elbistan, Dr. Mehmet Hadin Karadağ'a,

Ameliyathane, servis ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok saygıdeğer ailem ve kıymetli eşim Merve Kılıcı'ya teşekkür ederim.

ÖZET

AFP Düzeyi Normal Olan Hepatoselüler Karsinomalı Hastalarda Mikrovasküler İnvazyon ve Kötü Diferansiyasyonu Tahmin Eden Parametreler

Amaç: Hepatoselüler karsinomalı (HSK) hastalarda, karaciğer nakli (KN) öncesine ait, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal verileri kullanarak, eksplant patoloji sonucuna göre mikrovasküler invazyon (MİVİ) varlığını ve tümörün kötü diferansiyasyon derecesini tahmin edebilecek, basit, ucuz, tekrar edilebilir parametreleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2006 ile Kasım 2021 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde, HSK tanısı ile KN yapılmış olan hastaların verileri, geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, KN öncesinde alınan kan numunelerinden çalışılan, rutin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin sonuçları, eksplant patoloji raporlarındaki tümör özellikleri (maksimum tümör boyutu, tümör sayısı, diferansiyasyon derecesi ve MİVİ durumu) ve KN sonrası rekürrens oranı kaydedildi. Değişkenlerin kötü diferansiyasyon ve MİVİ üzerine olan etkileri tek değişkenli ve çoklu değişkenli model ile analiz edildi.

Bulgular: Serum Alfa-Fetoprotein (AFP) düzeyi normal olan hastalarda MİVİ pozitifliği %28,6, kötü diferansiyasyon oranı %9,3, karaciğer nakli sonrası HSK rekürrens oranı %12,1 (n=17) ve medyan rekürrens süresi 13 ay (1 – 40,1 ay) olarak bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda, KN öncesi AFP düzeyi normal olanlarda, MİVİ pozitifliğinin bağımsız risk faktörleri, Maksimum Tümör Boyutu(MTB)>4,5cm ve tümör sayısı>5 olması iken; kötü diferansiyasyon için bağımsız risk faktörleri, tümör sayısı>4 ve Mean Platelet Volume≤ 8,6 olarak bulundu.

Karaciğer nakli sonrası Hepatoselüler Karsinom rekürrensi gelişenlerin %53'ünde, serum AFP düzeyi, rekürrens tanı anında, halen normal olarak bulunmuştur.

Sonuçlar: KN öncesi AFP düzeyi normal olan HSK'li hastalarda, MTB ve tümör sayısı MİVİ için bağımsız risk faktörü iken, tümör sayısı ve MPV kötü diferansiyasyon için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca, KN öncesi AFP düzeyi normal olan hastaların %53'ünde rekürrens anında dahi AFP düzeyleri normal olarak saptanmışken, %47'sinde AFP düzeyleri artmıştır.

Anahtar Kelimeler: AFP, Hepatoselüler Kanser, Karaciğer Nakli, Kötü Diferansiyasyon, Mikrovasküler İnvazyon, MPV.

ABSTRACT

Parameters Predicting Microvascular Invasion and Poor Differentiation in Hepatocellular Carcinoma Patients with Normal AFP Level

Aim: The aim of this study is; to evaluate the parameters which might be associated with the pathologically diagnosed microvascular invasion (MIVI) and poor differentiation, using complete blood count and routine clinical biochemistry tests results, in hepatocellular carcinoma (HCC) patients before liver transplantation.

Materials and Methods: The data of the patients who underwent liver transplantation for HCC at Inonu University Liver Transplant Institute, between March 2006 and November 2021 was researched retrospectively. Demographic information of the patients, results of routine hematological and biochemical tests performed before transplantation, the recurrence rate after transplantation, pathological characteristics of primary tumor (maximum tumor diameter, number of nodules, degree of differentiation, presence of microvascular invasion) were recorded. The effects of these variables on the presence of microvascular invasion presence or poor differentiation were statistically analyzed by using univariate and multivariate analyses methods.

Findings: Incidence of microvascular invasion or poor differentiation rate, recurrences after liver transplantation and median recurrence rate, in patients with normal AFP level, were 28.6%, 9.3%, 12.1%, 13 months respectively. After univariate, and multivariate analyzes, Maximum Tumor Diameter (MTD) > 4.5 cm and number of nodule > 5 were found to be independent risk factors for MIVI, and number of nodule > 4 and Mean Platelet Volume (MPV) ≤ 8.6 fL were found to be independent risk factors for poor differentiation.

The serum AFP levels were still normal at the recurrence time, in the 53% of the patients who had recurrence after liver transplantation, but were elevated in 47% of the recurrence patients.

Conclusions: In HCC patients whose AFP level is normal before liver transplantation, independent risk factors of the presence of MIVI, were, MTD and number of nodules, and independent risk factors of poor differentiation, were, MPV and number of nodules. Furthermore, serum AFP levels of 53% of the HCC patients whose AFP levels were normal before liver transplantation, were normal even at the recurrence time, but serum AFP levels were elevated 47% of the patients at recurrence time.

Keywords: AFP, Hepatocellular Cancer, Liver Transplantation, Microvascular Invasion, MPV, Poorly Differentiation

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa Fetoprotein
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BCLC	: Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCC	: Kolanjiyoselüler Karsinom
CLIP	: Cancer of the Liver Italian Program
CTP	: Child-Turcotte-Pugh
DCP	: Des-gamma-karboksiprotrombin
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ER	: Östrojen Reseptör
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FDG	: Florodeoksiglukoz
FKR	: Fonksiyonel Karaciğer Rezervi
FNH	: Fokal Nodüler Hiperplazi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GRWR	: Ggreft Ağırlığının Recipient Ağırlığına Oranı
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
h-CCC	: Peri-hiler Kolanjiyosellüler Karsinom
HSK	: Hepatoselüler Karsinom
i-CCC	: İntra-Hepatik Kolanjiyosellüler Karsinom

INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
JIS	: Japonya Entegre Evreleme
KHB	: Kronik Hepatit B
KN	: Karaciğer Nakli
LI-RADS	: Liver Imaging – Reporting and Data System
MELD	: Model for End Stage Liver Disease
MİVİ	: Mikrovasküler İnvazyon
MPV	: Mean Platelet Volume
MR	: Manyetik Rezonans
MTB	: Maksimum Tümör Boyutu
NAFLD	: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatite
PET/CT	: Pozitron Emisyon Tomografi/Computerin Tomography
PH	: Portal Hipertansiyon
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
TAE	: Transarterial Embolizasyon
TAKE	: Transarteriyel Kemoemolizasyon
TARE	: Transarterial Radioterapi
USG	: Ultrasonografi
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Cauinaud Segmenter Anatomisi ve Bizmuth Sektörel Anatomisi	3
Şekil 2.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi	4
Şekil 2.3. Karaciğer Lobülü.....	5
Şekil 2.4. Hepatoselüler Karsinomun Dünya Üzerindeki Dağılım Sıklığı.....	13
Şekil 2.5. NAFLD'den HSK'ya Gidiş Progresyonu.....	16
Şekil 2.6. Dinamik Karaciğer Bilgisayarlı Tomografide "Wash-Out" Görüntüsü	19
Şekil 2.8. BCLC 2022 Evreleme Şeması.....	31
Şekil 2.9. Makuuchi Kriterleri.....	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Benign Karaciğer Tümörleri	9
Tablo 2.2. Karaciğerin Malign Tümörleri	9
Tablo 2.3. Hepatoselüler Karsinom Riskli Hasta Grupları	14
Tablo 2.4. Çeşitli Alkollü İçeceklerin İçerdikleri Alkol Miktarları	17
Tablo 2.5. HSK Riski Taşıyan Hastalarda LI-RADS Sınıflandırması	21
Tablo 2.6. Child-Turcotte-Pugh Skorlaması	23
Tablo 2.7. Ülkemizde Uygulanan İstisnai MELD Tablosu	25
Tablo 2.8. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Skoru	25
Tablo 2.9. Japonya (JIS) Entegre Evreleme Sistemi	26
Tablo 2.10. Okuda Evreleme Sistemi	26
Tablo 2.11. TNM Evrelemesi	27
Tablo 2.12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Ölçeklemesi	28
Tablo 2.13. HSK Tedavi Seçenekleri	31
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Tümör Özellikleri	50
Tablo 4.2. MiVI Pozitifliği Üzerine Etki Eden Parametrelerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi	52
Tablo 4.3. Kötü Diferansiasyon Üzerine Etki Eden Parametrelerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi	54
Tablo 4.4. Tümör Sayısı ve MPV Değişkenlerine Göre Kötü Diferansiasyon Oranları	55
Tablo 4.5. Tümör Sayısı ve MTB'ye Göre MİVİ Pozitifliği Oranları	55

1. GİRİŞ

Günümüzde, hepatoselüler karsinom (HSK), yılda 905.677 yeni olgu ile en yaygın görülen altıncı, kansere bağlı ölümlerde ise yılda 830.180 ölüm sayısı ile üçüncü sırada yer almaktadır (1). HSK’de prognoz tahmini; yüksek Alfa – Fetoprotein (AFP) düzeyi, tümör yükü, diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon varlığı, karaciğer fonksiyonu dahil olmak üzere birçok klinikopatolojik parametrelere dayanır (2, 3). Tümör hücrelerinin kan damarlarını istila etmesi ile metastatik süreci başlatan, intrahepatik yayılma olarak tanımlanan vasküler invazyon, HSK’de daha agresif bir tümör davranışına işaret eder ve genellikle daha büyük tümör yükü olan hastalarda görülür. Vasküler invazyon varlığı bu nedenle rekürrensin ve kötü prognoz ana prediktörüdür (4, 5).

Tümör diferansiyasyonu ise hücresel atipi ve büyüme paterni ile belirlenir ve kötü diferansiye HSK’de belirgin hücresel pleomorfizm mevcuttur. Kötü diferansiyasyon da tümör agresifliğinin bir göstergesi olup, invazyon ve metastaz eğilimini gösterir. Bununla beraber, tümör çapı arttıkça, kötü diferansiye HSK’li hastalarda, Mikrovasküler İnvasyon (MİVİ) ve karaciğer dışı HSK rekürrens sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (6). Dolayısıyla, bu iki patolojik bulgu HSK’li hastalarda tedavi sonrası prognozu tayin eden ana faktörlerdir (7–9) ve günümüzde, halen, preoperatif tespiti, histopatolojik değerlendirme yapılmadan saptanamamaktadır (4, 5).

Yüksek AFP düzeyi, bu iki histopatolojik bulguyu öngörmekte yardımcı olan bir parametre iken, AFP düzeyi normal olanlarda ise, bu patolojik bulguları belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Son dönemde yapılan araştırmalarda, “mikrovasküler invazyonu gösteren gen-ekspresyon imzaları tanımlanmış ve bu gen imzalarının, HSK’li hastalarda karaciğer nakli için hasta seçiminde yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (4). Ayrıca, genomikler, radiomikler ve PET/CT gibi yüksek maliyetli ve karmaşık teknikler gerektiren çalışmalar da devam etmektedir (10, 11).

Bu çalışmanın amacı, İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü’nde, HSK nedeniyle karaciğer nakli yapılmış olan ve nakil öncesi kan AFP düzeyleri tamamen normal olan hastalarda, karaciğer nakli öncesine ait, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal verileri kullanarak, eksplant patoloji sonucuna göre mikrovasküler invazyon varlığını ve

tümörün kötü diferasyasyon derecesini tahmin edebilecek, basit, ucuz, tekrar edilebilir parametreleri araştırmaktır.

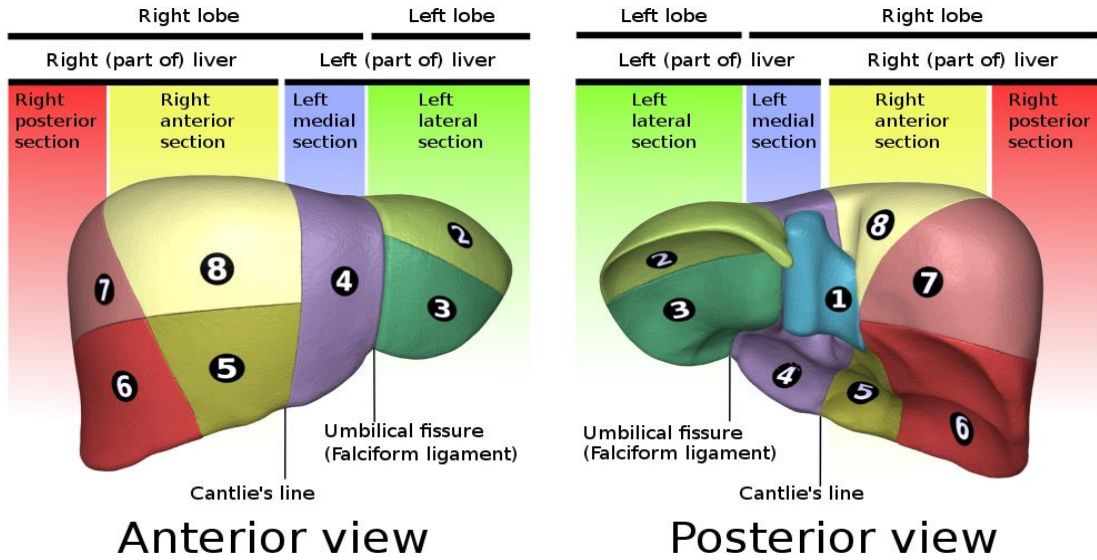


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomik Yapısı ve Özellikleri

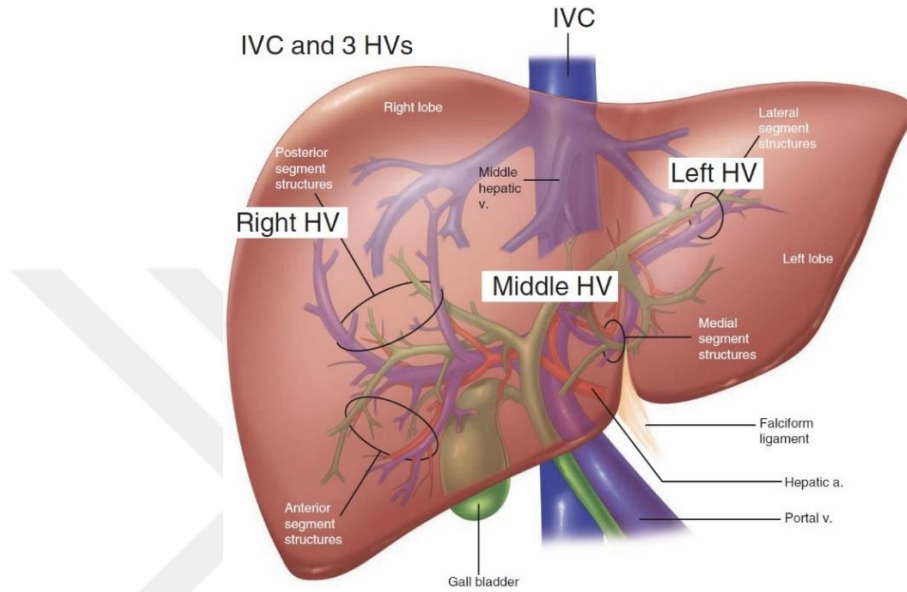
Karaciğer, sağ üst karın boşluğunda bulunan yaklaşık 1500 gr ağırlığında vücudumuzdaki en büyük organdır. Glisson kapsülü tarafından çevrili olan karaciğer, round ligamenti, falsiform ligament, trianguler ligamentler aracılığıyla diyafram altına ve batın ön duvarına asılı olarak bulunmaktadır (12).

Karaciğer, kabaca Cantlie çizgisi olarak bilinen, safra kesesi yatağından geçen ve Vena Cava İnferiordan geçen hayali plan ile sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır. Fransız cerrah ve anatomist Couinaud tarafından yapılan segmenter anatomi sınıflamasına göre karaciğer, kaudat lobdan başlayarak saat yönünde numaralandırarak, 8 segment halinde tanımlanmıştır. Bizmut tarafından yapılan fonksiyonel anatomik sınıflandırmada ise; üç ana hepatik venin dağılımına göre karaciğer dört sektöre bölünmüştür. (Şekil 2.1) Buna göre segment 2 ve 3 sol lateral sektörü, segment 4a ve 4b sol medial sektörü, segment 5 ve 8 sağ anterior sektörü, segment 6 ve 7 sağ posterior sektörü oluşturur (12).



Şekil 2.1. Cauinaud Segmenter Anatomisi ve Bizmuth Sektörel Anatomisi (Polygon data is generated by Database Center for Life Science(DBCLS)[2]'den alıntı yapılmıştır)

Karaciğer, hepatik arter ve portal venden oluşan iki ayrı vasküler kaynaktan kanlanır. Hepatik arter karaciğerin kanlanması yaklaşık %25'ini ve portal ven yaklaşık %75'ini sağlar. Hepatik Arter, Çölyak Arterin dalı olan Common Hepatik Arterden köken alır, Portal Ven ise Superior Mezenterik Ven, Splenik Venin ve İnferior Mezenterik Ven'in birleşimiyle oluşur. Sağ, sol ve orta hepatik venler aracılığıyla karaciğerdeki kan suprahepatik Vena Cava İnferior'a drene olur (12). (Şekil 2.2)

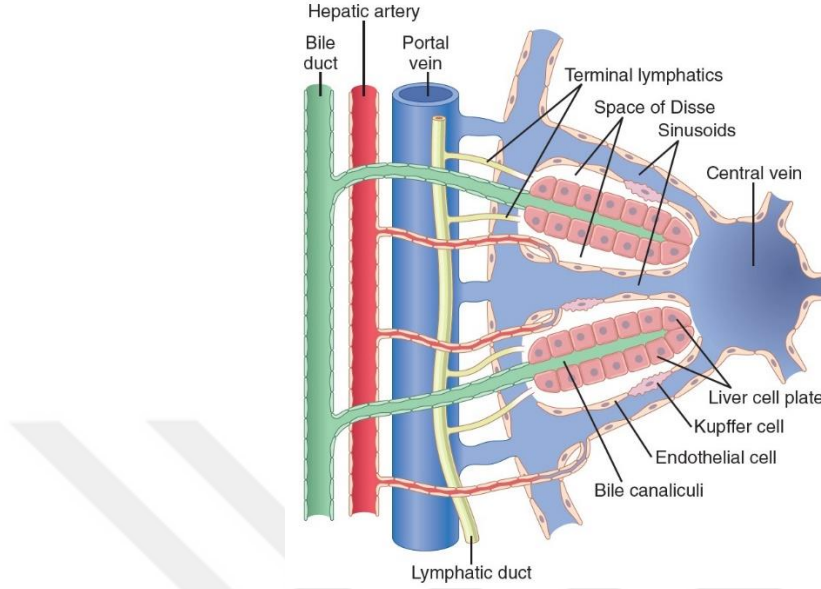


Şekil 2.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi (Schwartz's Principles of Surgery 10. Baskı kitabının 1268. sayfasından alıntı yapılmıştır)

Hepatik Arter ve Portal Ven, ana safra kanalı ile beraber karaciğere hilustan girer ve tek bir portal pedikül olarak devam eder ve karaciğer parankimi boyunca dallanır (13). Karaciğerin temel fonksiyonel birimi 0,8-2 milimetre çapındaki silindirik yapılardan oluşan karaciğer lobülüdür. Lobül, merkezinde Santral Ven bulunan ve etrafından parmaksı çıkıntılar gibi yayılan birçok hepatosit plakalarından oluşur. (Şekil 2.3)

Santral venler daha sonra birleşerek hepatik venleri oluşturur. Her hepatik plaka genellikle iki hücre kalınlığındadır ve arasında safra kanallarına boşalan küçük safra kanalcıkları bulunur. Hepatik plakalar arasında uzanan portal venüller, portal sistemden gelen kanı hepatik sinüzoidlere ulaştırır. Hepatik arterin dallarından oluşan hepatik arteriyoller lobüller arasındaki septal dokuların arteriyel kanlanmasını sağlar. Venöz sinüzoidler, hepatositlere ek olarak tipik epitel hücreleri ve kupfer hücreleri ile döşelidir. Kupfer hücreleri; portal sistem aracılığıyla gelen bakteri ve yabancı maddeleri fagosite edebilen özelleşmiş makrofaj hücreleridir (14). Sinüzoidlerin endotel hücreleri ve

karaciğer hücreleri arasında uzanan, Disse boşlukları olarak adlandırılan dar doku alanları vardır. Perisinüzoidal boşluklar olarak da bilinen disse boşlukları, interlobüler septada lenfatik damarlarla bağlanır (12).



Şekil 2.3. Karaciğer Lobülü (Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology kitabından alıntı yapılmıştır)

2.2. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer, besinlerin alımını, işlenmesini, depolanması, dağıtımını ve bu döngüdeki enerji ürünlerini koordine ederek, metabolizmanın merkezi olarak görev yapar. Ayrıca çok çeşitli vücut fonksiyonlarına katılan çok sayıda protein, enzim ve vitaminleri sentezler (13). Bunun yanında, safra üretimi, hormonal denge, immünolojik düzenlemeler ve birçok eksojen ve endojen maddeyi detoksifiye etme görevleri de vardır (15).

Karaciğer portal dolaşım yoluyla diyetle alınan besin maddelerini alır ve bunları sınıflandırır, metabolize eder ve sistemik dolaşıma dağıtır (13). Karaciğer, karbonhidrat metabolizmasında başlıca; glikojen depolanmasından, galaktoz ve fruktozun glikoza dönüştürülmesinden, glukoneogenezden ve bu dönüşümler sırasında kullanılan birçok kimyasal bileşiğin oluşumundan sorumludur (14). Hem karaciğer hem de kas, glikozu glikojen şeklinde depolayabilir, ancak sistemik dolaşım için gerekli olan glikozu sağlamak için yalnızca karaciğer glikojeni parçalayabilir (13). Karaciğerdeki glukoneogenez, normal kan şekeri regülasyonunda oldukça önemlidir (14).

Vücutun birçok hücresinde yağ metabolizması gerçekleşse de yağ metabolizmasının başlıca yönetimi, esas olarak karaciğerde meydana gelir. Yağ metabolizmasında karaciğerin başlıca görevleri; yağ asitlerinin oksidasyonu, kolesterol, fosfolipit ve çoğu lipoproteinlerin sentezi, protein ve karbonhidratlardan yağ sentezidir (14). Glikoz fazlalığı durumlarında, karaciğerin glikojen depolama limiti aşıldığında, karaciğerde yağ asitleri sentezlenir. Adipositlerin, yağ asitlerini sentezleme yeteneği sınırlıdır (13). Yağ asitleri karaciğerde sentezlendikten sonra lipoproteinler içinde depolanmak üzere yağ dokusuna taşınır (14). Lipoliz sırasında serbest yağ asitleri, kullanılmak üzere tekrar karaciğere taşınır (13).

Karaciğerin protein metabolizmasındaki en önemli işlevleri; amino asitlerin deaminasyonu, vücut sıvılarından amonyakın uzaklaştırılması için üre oluşumu, plazma proteinlerinin sentezlenmesi, çeşitli amino asitlerin birbirine dönüşümleri ve amino asitlerden diğer bileşiklerin sentezi olarak sıralanabilir (14). Diyetle alınan protein, amino asitlere parçalanır ve burada proteinler, enzimler ve hormonlar için yapı taşları olarak kullanılırlar. Periferik dokularda kullanılmayan fazla amino asitler genellikle karaciğerde metabolize edilir. Amino asitler vücutta enerji üretimi için katabolize edildiğinde, amonyak, glutamin, glutamat ve aspartat açığa çıkar. Bu ürünler büyük ölçüde karaciğerde işlenir ve burada atık nitrojen, üre döngüsü yoluyla üreye dönüştürülür ve açığa çıkan üre idrarla atılır (13).

Karaciğer yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin metabolizmasından sorumludur. Bu vitaminler dışarıdan besinlerle alınır ve bağırsaktan emilir (13). Karaciğerde en fazla depolanan vitamin, A vitaminidir. Eksikliğini önlemek için yeterli miktarda B12 vitamini 12 aya kadar, A vitamini, 10 aya kadar, D vitamini 3 – 4 aya kadar, saklanabilir (14).

Karaciğer, hematolojik dengenin sağlanmasında da önemli rol alan ve tüm pıhtılaşma faktörlerinin yapıldığı yerdir. Fibrinojen, protrombin, prekallikrein, faktör V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, plazminojen, antitrombin III, protein C ve S, alfa-2 antiplazmin ve alfa-1 antitripsin gibi antikoagülan ve antifibrinolitik faktörler de karaciğerde sentezlenir. K vitamini, pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X'un ve protein C ve protein S'nin karaciğerdeki sentezlenme aşamalarında kullanılan kritik bir kofaktördür (13).

Karaciğer ayrıca bakır ve demir bağlama, taşıma ve proteaz inhibisyonu gibi geniş kapsamlı ve kritik işlevlerde yer alan birçok proteinin sentezinden sorumludur. Bu proteinler arasında seruloplazmin, apoferritin ve alfa-1-antitripsin bulunur. Albümin, sadece karaciğerde sentezlenir ve en önemli serum bağlayıcı proteindir (13). Demir, kanda hemoglobin dışında, vücutta en çok karaciğerde, ferritin şeklinde depolanır. Dolaşımdaki demir düşük seviyeye ulaştığında, ferritin demiri serbest bırakır (14).

Karaciğer ayrıca, travma veya enfeksiyona karşı gelişen akut faz reaksiyonlarından da sorumludur. Amacı, organ hasarını kısıtlamak, hayati karaciğer fonksiyonunu sürdürmek ve savunma mekanizmalarını kontrol etmektir. İyi bilinen hepatik akut faz proteinlerinden bazıları, α_1 , α_2 ve β -globulin, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid-A'dır (13).

Karaciğer, birçok ilacı detoksifiye etme veya safraya salgılama kabiliyetine sahiptir. Endokrin bezleri tarafından salgılanan hormonların birçoğu ya kimyasal olarak değiştirilir ya da karaciğer tarafından atılır (14).

Karaciğerin ana işlevlerinden biri safra üretimi ve salgılanmasıdır. Karaciğerin safra metabolizmasındaki fizyolojik rolü iki yönlüdür. Birincisi safrayla salgılanan maddeleri atmak; ikincisi, yağların sindirimine yardımcı olmak için enterik safra tuzlarını salgılamaktır. Hepatositler tarafından günde yaklaşık 1500 cc safra üretilir ve safra kanaliküllerine salgılanır. Safra kesesi, üretilen safranın depolanmasında ve içeriğindeki suyun absorbe edilmesine ve müsin salgılanarak konsantre edilmesinde görevlidir. Beslenme sonrasında salgılanan kolesistokinin etkisiyle safra kesesi kasılarak safranın bağırsağa akışı sağlanır (13). Safra esas olarak; su, elektrolitler, safra tuzları, safra asitleri, kolesterol, safra pigmenti, bilirubin ve fosfolipitlerle beraber, ksanobiyotiklerin detoksifikasyonu ile oluşan metabolik atıkları içermektedir (16). Safra asitleri pasif olarak jejunumdan ve aktif olarak ileumdan geri emilir. Böylece safra asitleri portal venöz sisteme yeniden girer. Az miktarda bağırsak safra asidi portal sistem tarafından emilmez ve dışkıyla atılır (14).

Bilirubin, hem yıkımının bir sonucudur. Hem, başlangıçta hem oksijenaz tarafından biliverdine, daha sonra biliverdin redüktaz tarafından bilirubine dönüştürülür. Dolaşımdaki bilirubin, toksik etkilerinden korunması için albümine bağlı olarak taşınmaktadır. Bilirubin-albümin kompleksi, büyük sinüzoidal pencerelerden Disse boşluğuna girer ve bu boşlukta ayrışır. Serbest bilirubin burada hepatosit içine alınır ve

ardından glukuronik aside konjuge edilir. Konjuge bilirubin safra ile birlikte gastrointestinal sisteme atılır ve bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojene dekonjuge edilir. Bu ürobilinojenler enterohepatik dolaşıma geri emilir ve tekrar safraya salgılanır. Yeniden emilen ürobilinojenlerin küçük bir kısmı idrarla atılır (13).

Karaciğer, kısmi hepatektomi veya akut karaciğer hasarından kaynaklanan önemli karaciğer dokusu kaybından sonra kendini yenileme yeteneğine sahiptir. Karaciğer rejenerasyonu sırasında hepatositlerin bir veya iki kez çoğaldığı tahmin edilir. Karaciğer orijinal boyutuna döndükten sonra hepatik hücre bölünmesi süreci sonlandırılır ve olağan hareketsiz durumlarına geri döner (14).

Bağırsaklardan besinlerle beraber absorbe edilen kan, birçok bakteriyi portal dolaşımla karaciğere taşır. Portal sistemle gelen bakteriler hepatik venöz sinüsleri kaplayan büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücresi ile temasa geçtiğinde kısa bir süre içinde fagosit edilmek suretiyle etkisiz hale getirilir (14).

2.3. Karaciğer Tümörleri

Primer karaciğer tümörleri, benign ve malign olarak iki başlık altında incelenmektedir. Ancak, ayırıcı tanısını daraltmaya yardımcı olmak için, solid veya kistik, tek veya çoklu, orijin aldığı hücre yapısına göre (hepatoselüler, kolanjiyosellüler veya mezenkimal gibi) birçok sınıflandırma şeması kullanılmıştır (12).

2.3.1. Benign Karaciğer Tümörleri

Karaciğer benign lezyonlarının köken aldığı hücreye göre epitelyal kökenli, nonepitelyal kökenli ve diğerleri olarak sınıflandırılmaktadır. (Tablo 2.1) En yaygın görülen benign solid tümörler; hemanjiyomlar, fokal nodüler hiperplazi (FNH) ve hepatoselüler adenomlardır. Bu lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Boyutları nedeniyle bası bulgusu oluşturmaları dışında tipik klinik bulgu vermezler. FNH ve Hemanjiyom malign transformasyon göstermezken, hepatik adenomların çok nadir de olsa HSK'ye dönüşebilme ihtimali vardır. Benign karaciğer lezyonları malign tümörlerden daha yaygın görülmektedir. Genel popülasyonun %20'sinde görülür. Bu lezyonların birçoğu, görüntülemelerde tanıyı doğrulamaya yardımcı tipik özelliklere sahiptir (17).

Tablo 2.1. Benign Karaciğer Tümörleri

EPİTELYAL	HEPATOSELÜLER	FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ (FNH)
		HEPATOSELÜLER ADENOM
		NODÜLER REJENERATİF HİPERPLAZİ
		YAĞDAN KORUNMUŞ ALAN
EPİTELYAL OLMAYAN	KOLANJİYOSELÜLER	BİLİYER ADENOM
		BİLİYER HAMARTOM
		HEMANJİYOM
		ANJİYOMİYOLİPOM
DİĞER	MEZENKİMAL	LİPOM
		ADRENAL PANKREATİK VEYA DALAK DOKULARI
		PELİÖSİS HEPATİS
		İNFLAMATUAR PSÖDOTÜMÖR

2.3.2. Malign Karaciğer Tümörleri

Karaciğerdeki malign tümörler, primer ve metastatik olmak üzere ikiye ayrılır. Karaciğerde en sık görülen tümör metastatik kolorektal kanserdir (12). Malign primer karaciğer tümörleri epitelyal ve non-epitelyal olarak iki grupta değerlendirilir. Hepatositlerden, biliyer epitelden, mezenkimal hücrelerden, endotel hücrelerinden veya bunların farklı kombinasyonlarından köken alırlar. (Tablo 2.2) Primer malign karaciğer tümörlerinden en sık görülen ise hepatoselüler karsinomdur.

Tablo 2.2. Karaciğerin Malign Tümörleri

EPİTELYAL	HEPATOSELÜLER	HEPATOSELÜLER KARSİNOM
	HEPATİK PROGENİTOR	HEPATOBLASTOM
	KOLANJİYOSELÜLER	KOLANJİYOKARSİNOM
	MİKST	KOMBİNE TİP HEPATOSELÜLER KARSİNOM+İNTRAHEPATİK KOLANJİYOSELÜLER KARSİNOM
	DİĞER	PRİMER YASSI HÜCRELİ KARSİNOM
MEZENKİMAL	MÜSKÜLER	LEİOMYOSARKOM
	FİBROBLASTİK	RABDOMYOSARKOM
	ADİPOZ	FİBROSARKOM
	NÖRAL	LİPOSARKOM
	DİĞER	SCHWANNOM
		UNDİFERANSİYE EBİYONEL SARKOM
VASKÜLER	PRİMER HEPATİK ANJİYOSAKOM(PHA)	
	HEPATİK EPİTELOİD HEMANJİYOENDOTELYOMA	

Kolanjiyoselüler Karsinom

Tüm gastrointestinal sistem kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve oldukça nadir görülürler. Kolanjiyoselüler Karsinomlar (CCC) safra yolu epitelinden köken alır. Görülme sıklığı her iki cinsiyette benzer oranlardadır ancak erkeklerde bir miktar daha fazla görülebilmektedir. Etiyoloji net değildir genellikle sporadik olarak saptanmaktadır. Patogenezen, genellikle kronik inflamatuvar süreç sorumludur. Primer Sklerozan Kolanjit, koledok kistleri ve kronik biliyer enfeksiyon gibi kronik inflamatuvar durumlarda CCC riski artar. Diğer risk faktörleri arasında; alkol ve sigara kullanımı, ileri yaş (>65 yaş), safra yolu adenomları, kronik intrahepatik taşlar, obezite, diyabet, siroz varlığı, vinil klorid, thorotrast (thorium dioksit), dioksin veya nitrozamin gibi kimyasal ajanlar, parazitik karaciğer enfestasyonları (Opisthorchis Viverrini veya Clonorchis Sinensis) ve viral hepatitler (hepatit B ve C) bulunmaktadır.

Klinik prezentasyon genellikle karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve gece terlemeleri gibi spesifik olmayan semptomlarla olduğundan, genellikle ileri evrelerde saptanabilmektedir. Laboratuvar testleri genellikle non-spesifiktir. Hastaların %30'unda Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) seviyesi 1000 U/mL'den fazladır. Ancak bu testin CCC için sensitivitesi %62, spesifitesi ise %63'tür (18). CCC genel olarak prognozu kötüdür. Tüm hastalara bakıldığında 1 yıllık sağ kalım %27,6 ve 5 yıllık sağ kalım %10'un altındadır. Tümörde makrovasküler invazyon olması, lenf nodunda metastaz olması ve tümörün 5 cm'den büyük olması veya tümörün birden fazla olması rekürrens riskini arttırmaktadır(18).

Köken aldığı safra yoluna göre, genellikle peri-hiler (h-CCC) ve intra-hepatik(i-CCC) olarak sınıflandırılmaktadır.

İlk defa 1965'te Klatskin tarafından tanımlanan h-CCC, hepatik hilustaki safra yollarının birleşim yerinden köken alır ve Klatskin tümörü olarak da bilinir. En sık karşılaşılan klinik bulular, tıkanma sarılığı, kilo kaybı, kaşıntı non-spesifik karın ağrısıdır. Spesifik bulgularının olmaması nedeniyle hastaların büyük bir kısmına, vasküler invazyon ya da karaciğer içi veya dışına yayılım gerçekleştikten sonra ileri evrede tanı konulmaktadır. Tanısal değerlendirme amacıyla Dinamik Karaciğer Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Dinamik Karaciğer Manyetik Rezonans (MR) kullanılmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi veya endoskopik ultrasonografi de tanısal amaçla kullanılabilir ancak bu uygulamalarda tümörün diğer dokulara ekilim riski söz konusudur.

Radyolojik değerlendirme yöntemleri aynı zamanda hepatik hilustaki herhangi bir vasküler tutulumu değerlendirmek, lenf nodu tutulumu veya uzak metastaz varlığını tespit etmek, safra ağacını görüntülemek ve cerrahi olarak rezeksiyon olasılığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. R0 tümör rezeksiyon hedefiyle cerrahi tek küratif seçenektir. Anatomik olarak çevre vasküler yapıların yoğunluğu ve hastalığın safra yollarında geniş ve uzunlamasına tutulum yapması nedeniyle cerrahi tedavi oldukça zorlaşmaktadır. R0 rezeksiyonları elde etmek için genişletilmiş hepatektomileri içeren agresif yaklaşımları denenmektedir. Ancak buna rağmen radyolojik değerlendirmeler sonrasında potansiyel olarak rezektable olduğu düşünölen ve cerrahi yapılan hastaların %50 si ameliyat sırasında unrezektable olarak kabul edilmektedir (19).

İntrahepatik kolanjiokarsinom (i-CCC), ikinci derece safra kanallarının proksimalindeki biliyer epitelden kaynaklanan kolanjiyoselöler kanser türüdür. Küratif bir cerrahi rezeksiyon, genellikle geç tanı konulması sebebiyle hastalarının yalnızca %30-40'ında uygulanabilmektedir. Hastalığın evresine bağlı olarak değişmekle birlikte 5 yıllık sağ kalım oranı %15 ile %45 arasında değişmektedir (20). Karaciğer rezeksiyonu, rezeke edilebilen tümörü olan hastalar için tek küratif tedavi seçeneğidir, ancak çoğu hastaya tanı konduğunda ileri evre hastalık düzeyinde olduğundan cerrahi şansını yitirmiştir (19).

Rezeke edilemeyen CCC'ler için karaciğer transplantasyonu, ilk kez 1990'ların sonunda denenmiş ancak sonuçların kötü olması ve nüks oranının yüksek olması nedeniyle bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmemiştir (21, 22). Ancak son yıllarda elde edilen gelişmeler olumlu sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer naklinin, h-CCC'li hastalarda, tümörün rezeksiyonunun yanında, primer sklerozan kolanjit ve siroz gibi altta yatan karaciğer hastalığının ve karaciğer yetmezliğinin tedavi edilmesine olanak sağlayacağı düşünülmüştür. 2004 yılında, Mayo Clinic seçilmiş hasta gruplarında; solid tümörü 3 cm den küçük olan, lenf nodu tutulumu kanıtı olmayan hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında transplantasyon yapılan 24 hastada 5 yıllık sağ kalım oranını %82 olarak elde etmiştir (23). Daha sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda sadece rezeksiyon uygulanan hastalar ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası karaciğer nakli yapılan hastalar karşılaştırıldığında, rekürrens oranlarının rezeksiyon yapılan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (24). Adjuvan kemoterapi sonrası transplantasyonun h-CCC için rezeksiyondan daha etkili olup olmadığı halen araştırılmaktadır (19).

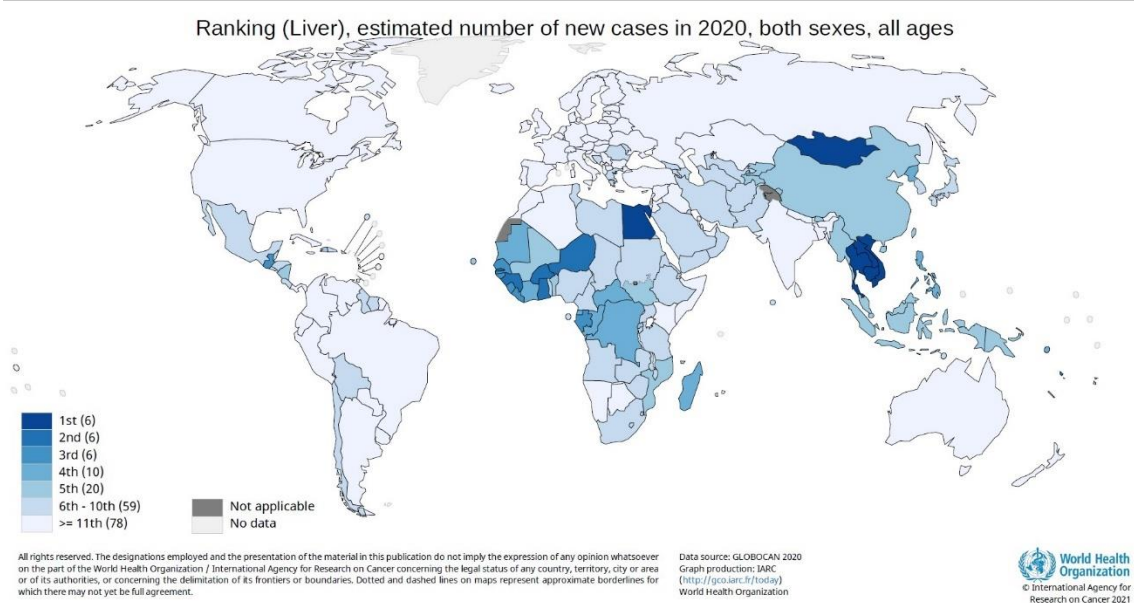
İ-CCC için de karaciğer nakli, ilk denendiği zamanlarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı %25'in altında tespit edildiğinde kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir. İ-CCC için karaciğer transplantasyonu, rezeke edilemeyen h-CCC ile karşılaştırıldığında oldukça yenidir. İyi diferansiye i-CCC'li (<2 cm) hastalar ile daha ileri i-CCC'li (>2 cm) hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada 5 yıllık aktüel sağ kalım oranı %65'e karşılık %45 olarak tespit edilmiştir. Beş yılda kümülatif nüks oranı ise; sırasıyla %18'e karşı %61dir (25). i-CCC ile ilgili olarak, "çok erken" i-CCC'li hastaları transplante etmeyi amaçlayan prospektif bir çalışma (NCT02878473) halen devam etmektedir (19).

2.4. Hepatoselüler Karsinom

2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

HSK, karaciğerin en yaygın primer malign neoplazmdır ve tüm kanserler arasında yılda 905.677 yeni olgu ile en yaygın görülen altıncı, kansere bağlı ölümlerde ise yılda 830.180 ölüm sayısı ile üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda en sık görülen dokuzuncu kanserdir. Ülkemizde ise, 5.649 yeni vaka sayısı ile en sık görülen kanserler arasında 14. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise yılda 5.461 ölüm ile de 7. sırada yer almaktadır (26).

Vakaların çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. En sık Doğu Asya'da görülmektedir. Güneydoğu Asya ve Orta Afrika'da orta sıklıkta gözlenirken Batı Avrupa, ABD ve Güney Amerika'da görülme sıklığı daha da azalmaktadır. Kuzey Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zellanda'da en düşük insidansa sahiptir (27). (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Hepatoselüler Karsinomun Dünya Üzerindeki Dağılım Sıklığı

HSK erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir (8). Ayrıca erkeklerde daha agresif seyretmektedir ve sağ kalım süreleri daha kısadır.

Altmışlı yaş grubunda en yüksek insidansa sahiptir. Bununla birlikte, çok yaşlı insanlarda HSK daha iyi bir prognoza sahipken, genç popülasyonda oldukça agresif bir tümör biyolojisine sahiptir (27). HSK'nin %80-90 nedeni sirozdur. Siroz yapan tüm hastalıklar HSK için risk faktörüdür. Hepatit B Virüsü (HBV) veya Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonları zemininde gelişen siroz HSK'nin en sık sebebidir ve tüm HSK vakalarının $\frac{3}{4}$ ünden sorumludur. HBV, HCV'nin sebep olduğu HSK vakalarının iki katı vakadan sorumludur (8, 28, 29).

Non-sirozik zeminde HSK gelişimi için risk faktörleri arasında ise, HBV, Non-Alkolik Fatty Liver Disease (NAFLD), Hepatik Adenom, Konjenital Hepatik Fibrozis, Wilson Hastalığı, Hemokromatozis, Porfiri, α -1-anti-tripsin eksikliği, gibi hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıkların HSK gelişim risk oranları Tablo 2.3 de gösterilmiştir. Ayrıca toksinler (CCl₄, aflatoxin B₁), nitrozaminler, aromatik aminler, vinil klorür gibi kimyasal/endüstriyel karsinojenler, organik çözücüler, pestisit, arsenik gibi radyoaktif elementlere maruz kalınması da HSK riskini arttıran etmenlerdir(30).

Tablo 2.3. Hepatoselüler Karsinom Riskli Hasta Grupları

Hasta Grupları	İnsidans eşik değeri (yıllık %)
Asyalı erkek HBV taşıyıcılar >40 yaş	0,2
Asyalı kadın HBV taşıyıcılar >50 yaş	0,2
Ailede HSK olan HBV taşıyıcılar	0,2
HBV Taşıyıcı Afrikan/Amerikan Siyahlar	0,2
Hepatit B’li Sirozlu Hastalar	0,2-1,5
HepatitC’li siroz hastaları	1,5
Evre 4 Primer Biliyer Kolanjit	1,5
Genetik Hemokromatozis ve siroz	1,5
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve siroz	1,5
Diğer sirozlar	1,5
İzleme Yararı Kuşkulu Gruplar	
HBV Taşıyıcıları (erkek <40, kadın <50 yaş)	0,2
Hepatit C ve ileri fibrozis (Evre 3)	1,5
Nonsirotik NAFLD hastaları	1,5

HBV

HBV ile ilişkili HSK vakalarının çoğu Asya ve Sahra altı Afrika'da meydana gelir. Çin tek başına dünyadaki HBV ile ilişkili HSK vakalarının %73'ünü oluşturur. Epidemiyolojik çalışmalar, kronik HBV taşıyıcılarının genel popülasyona kıyasla 5 ila 15 kat artmış HSK riskine sahip olduğunu göstermiştir (31). Tüm hastaların yaklaşık yarısında altta yatan Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu vardır. Bu açıdan KHB varsa hastalık hangi aşamada olursa olsun HSK açısından tarama önerilmektedir (29). KHB zemininde HSK gelişim patogeneziyle alakalı ileri sürülen iki mekanizma vardır. Birincisi; HBV'nin bilinen onkogenleri olmadığından, hepatositlerde meydana getirdiği mutasyon etkisiyle HSK gelişimine katkıda bulunabileceği görüşüdür. HBV – DNA, KHB vakalarının çoğunda konakçı hücre genomuna entegre olur ve genetik hasara yol açar. (28). HBeAg varlığı veya HBV – DNA’nın yüksek seviyeleri gibi HBV’nin yüksek replikasyon göstergelerinin olması, HBV taşıyıcılarında HSK riskini arttırmaktadır (31).

Bir diğer mekanizma ise; HBV enfeksiyonunun yol açtığı karaciğer dokusunda meydana gelen kronik inflamasyon ve bunun sonucunda gelişen siroz ile ilgilidir (27).

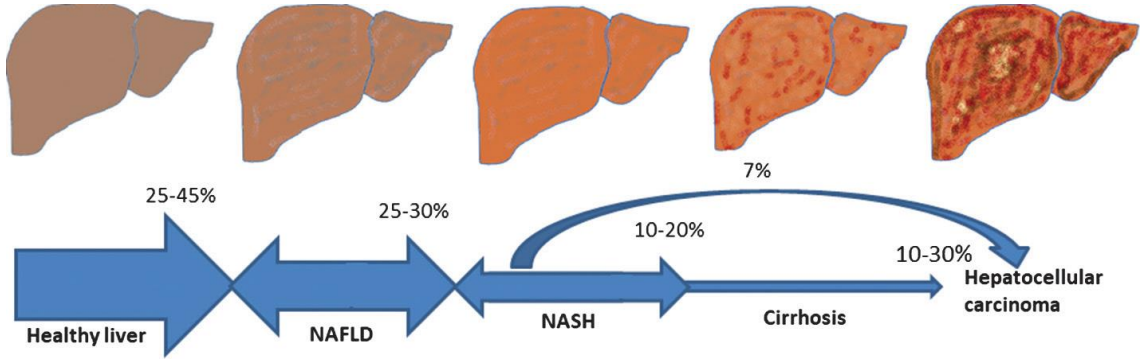
Siroz, sağlıklı hepatositlerin büyümesinde azalmaya yol açar ve hücrelerde dejenerasyona ve ardından rejenerasyona yol açar. Rejenerasyon sırasında gelişen fibrozis, skar dokusunda artışa sebep olur. Ayrıca siroz, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve oksidatif stress ürünlerinin üretiminde artışa yol açan bir dizi mekanizmanın oluşumunu da tetikler (32). HBV enfeksiyonu olanlarda ağır sigara ve alkol tüketimi, HSK riskini 9 kat artırmaktadır (28). Bunun yanında, erkek cinsiyet, Asya ve Afrika ırkı, HCV veya HDV ile ko-enfeksiyon, ileri yaş ve uzun enfeksiyon süresi HBV taşıyıcılarında HSK riskini artırmaktadır (31). Ancak, HBV zemininde HSK gelişimi için siroz gelişmesi şart değildir (27).

HCV

HCV, dünya çapında HSK'nin ikinci önde gelen nedenidir (26). HCV, konakçı genomuna entegre olmayan bir RNA virüsüdür. Bu sebeple; HCV ile ilişkili HSK gelişiminin, karsinogenezden çok, indüklenen hepatik inflamasyon ve fibrozisin şiddeti ilişkili olduğu düşünülmektedir (13, 27). İleri yaş, erkek cinsiyet, yüksek oranda alkol tüketimi, obezite, diyabet, NAFLD, HCV'nin HBV ile birlikteliği, HCV'nin Human Immunodeficiency Virüs enfeksiyonu ile birlikteliği HSK riskini büyük ölçüde artırır (31). Siroz gelişiminden önce HSK gelişebileceği gibi HSK gelişiminden önce de siroz gelişebilmektedir. Çünkü; viral hepatit enfeksiyonundan sonra sirozun gelişmesi tipik olarak 10-15 yıl sürebilir ancak HSK ortalama olarak 10 yıl veya daha fazla süren kronik enfeksiyondan sonra gelişir (27).

Non-Alkolik Fatty Liver Disease (NAFLD)

Viral hepatitler dışındaki diğer kronik karaciğer hastalıkları da HSK riskini artırmaktadır. NAFLD, aşırı alkol alımı olmadan (kadınlarda 20gr/gün, erkeklerde 30gr/gün sınırının altında alkol kullanımı) karaciğer hücrelerinde aşırı trigliserit birikimi (steatoz) ile karakterize bir klinik tablodur (33, 34). HSK'nin diyabet, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilerine yönelik yapılan araştırmalar, bu zeminde gelişen NAFLD'nin HSK ile ilişkilendirilebileceğini ileri sürmektedir (13, 27, 29). NAFLD obezite insidansının artışıyla birlikte erişkin ve çocukların dünyada en fazla görülen kronik karaciğer hastalığı nedeni olmaya başlamıştır. NAFLD, basit yağlanmadan, karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilen ve Non-Alkolik Steatohepatite (NASH) kadar farklı derecedeki durumlar için kullanılan genel bir isimdir (35). (Şekil 2.5)



Şekil 2.5. NAFLD'den HSK'ya Gidiş Progresyonu (The Role of Lipids in Hepatocellular Carcinoma makalesinden alıntı yapılmıştır.)

Fazla kilolu olmak HSK riskini %17, obezite ise riski %89 artırır. Kronik HCV veya HBV enfeksiyonu olan hastalarda, NAFLD varlığının sinerjistik bir şekilde onkogenezi riskini arttırdığı gösterilmiştir, bu da lipid düzensizliğinin HSK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürür (36). NAFLD, ABD ve Avrupa'nın bazı bölgeleri de dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde HSK'nin en hızlı büyüyen nedenidir. Diyabet, NAFLD hastalarında HSK gelişimi için en önemli risk faktörüdür (37). Bununla beraber NAFLD gelişimi, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile de yakından ilişkilidir. NAFLD vakalarının en az %20-30'u karaciğerde hücre hasarı, inflamasyon ve fibrozis ile karakterize bir klinik olan NASH'e ilerler ve vakaların %10-20'sinde siroz ile sonuçlanabilir (31). NAFLD ile ilişkili HSK, siroz olmadan da meydana gelebileceği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir, ancak insidans oranları yılda %1'den düşüktür (38). Japonya'da yapılan bir çalışmada, NAFLD ve ilerlemiş fibrozisi olanlarda, fibrozisi olmayanlara kıyasla HSK gelişiminde 25 kat artış görüldüğü bildirilmiştir (28). Popülasyona atfedilebilir fraksiyon kavramı, bir risk faktörünün bir hastalığa ölçülebilir katkısını göstermektedir. Yaşları 68'den büyük HSK 'li 6.991 hastayı kapsayan çalışmada popülasyona atfedilebilir fraksiyon değerlendirilmiş ve sonucunda; diyabet ve obezitenin ortadan kaldırılmasının HSK insidansında %40'lık bir azalma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (39).

Alkol

Günde 50 – 70 gr'dan fazla alkol alımı ağır alkol tüketimi olarak tanımlanmaktadır ve alkole bağlı siroz HSK gelişimi için bir risk faktörüdür. Alkolik sirozlu hastalarda HSK riski yıllık %1,3 ila %3 arasında değişmektedir. International Agency for Research on Cancer, 1988'de alkolü, bir insan hepatokarsinojeni olarak etiketlemek için yeterli kanıt

olduğunu belirlemiştir. Kronik ağır alkol alımı siroz gelişimi ile yakından ilişkilidir ancak tek başına alkol alımının doğrudan kanserojen etkisi olduğuna dair çok az kanıt vardır (31). Kronik alkol kullanımı, muhtemelen HBV ve HCV enfeksiyonu ile beraber olduğunda HSK gelişme riski daha çok artmaktadır (13). Tüketilen alkol çeşidine göre içerdiği alkol miktarı hakkında bilgi Tablo 2.4’de gösterilmiştir (40).

Tablo 2.4. Çeşitli Alkollü İçeceklerin İçerdikleri Alkol Miktarları

İçkinin Türü	İçkinin Miktarı	Alkol Derecesi	Alkol Miktarı
Hafif Bira	500 ml	% 3	12 gr
Bira	500 ml	% 5	20 gr
Klasik Şarap	700 ml	% 12	67 gr
Şarap	700 ml	% 17	95 gr
Votka	350 ml	% 40	112 gr
Viski	1000 ml	% 43	344 gr
Rakı	350 ml	% 45	126 gr

Aflatoksin

Aspergillus flavus, hazırlama ve saklanma şartlarına uyulmadığı takdirde gıda ürününde çoğalabilen bir mantar türüdür. Bu mantar tarafından üretilen aflatoksin, güçlü bir hepatotoksindir (13, 29). En güçlü aflatoksin olan aflatoksin B1, kronik maruziyet sonucunda hem insanlarda hem de çeşitli hayvan türlerinde hepatokarsinojen olarak etki gösterir (8). AFB1, ağırlıklı olarak p53 tümör baskılayıcı gende mutasyonlara neden olarak etki gösterir. Batı Afrika’daki bazı ülkelerdeki genel nüfusun %90’dan fazlası, uygun olmayan hasat sonrası işleme nedeniyle aflatoksinlere maruz kalırken, batı ülkelerinde maruziyet minimum düzeydedir. Aflatoksin maruziyetinin, Sahra altı Afrika ülkelerinin bir çoğunda HSK’nin erken başlangıcından kısmen sorumlu olduğu düşünülmektedir (38).

Diğer Nedenler

Sirozun diğer nedenleri de HSK riskini artırmaktadır. Primer biliyer siroz da önemli bir risk faktörlerinden biridir. 3 yıl boyunca takip edilen primer biliyer siroz tanılı 273 kişilik bir çalışmada, insidans oranı %5,9 olarak bulunmuştur. Yakın tarihli bir sistematik derlemede ise, otoimmün hepatitli toplam 6.528 hastanın medyan 8 yıl takibi yapılmış ve HSK insidansı için değerlendirildiğinde, insidans oranı yılda % 0,3 olarak bulunmuştur (28).

Alfa-1 antitripsin eksikliği ve Wilson hastalığı gibi kalıtsal metabolik karaciğer hastalıkları da HSK için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (13). Alfa-1 antitripsin eksikliği sonucu siroz gelişen hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, medyan 5,2 yıllık takip süresinden sonra yıllık HSK insidans oranı %0,9 olmuştur (29).

International Agency for Research on Cancer, 2004'te tütün içiciliğini HSK'nin bir nedeni olarak sınıflandırmak için yeterli kanıt bulunduğunu açıklamıştır (31).

2.4.2. Tanısal Değerlendirmeler

Ultrasonografi

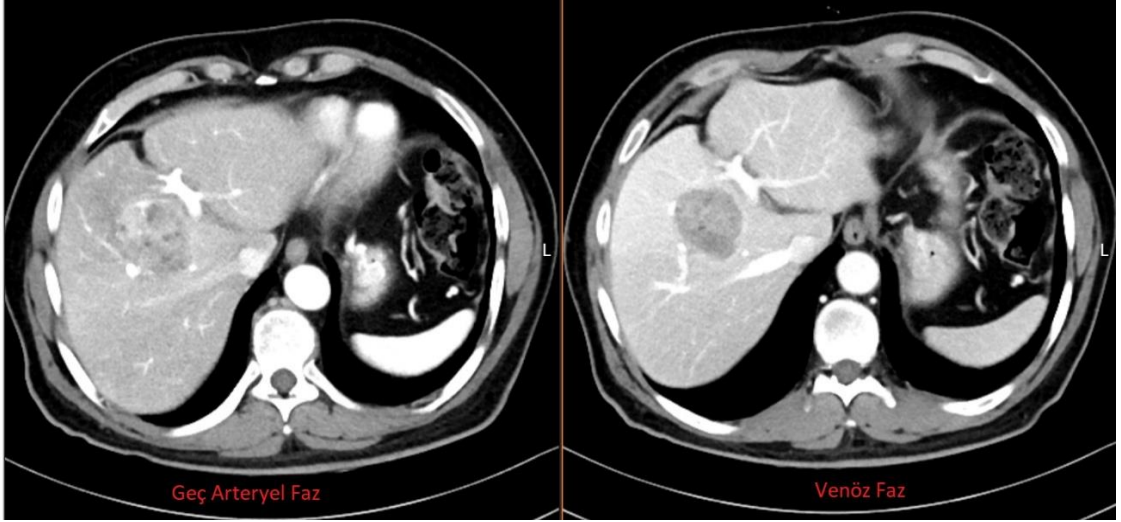
Abdominal ultrasonografi (USG), kullanım kolaylığı, ulaşılabilirliği, non-invaziv olması ve uygunluğu nedeniyle karaciğer için en sık kullanılan görüntüleme incelemesidir. USG karaciğer parankimi içerisinde yer kaplayan lezyonları erken bir aşamada hassas bir şekilde saptayabilir, kistik veya solid lezyonları doğru bir şekilde ayırt edebilir ve karaciğer veya karında diğer ilgili metastatik lezyonların varlığını gözlemleyebilir (41).

USG'de küçük lezyonlar genellikle homojen hipoekoik görünümündedir. Büyük lezyonlar ise heterojen ekojenite özelliğindedir (42). Birçok merkezde, HBV ya da HCV ile ilişkili siroz tanısı alan hastalarda, yağlı karaciğer hastalığı olanlarda ve HBV'nin kronik taşıyıcısı olan hastalarda, HSK açısından yüksek riskli bir grup oldukları için, her 6 ayda bir ultrason gözetimini önermektedir ve yapılmaktadır (29, 43).

Dinamik Karaciğer Bilgisayar Tomografi (BT)

BT, karaciğer hacminin ve tümör hacminin ölçümleri ile akciğerler ve kemikler gibi diğer organ ve doku metastazlarını değerlendirebilmesi nedeniyle klinik uygulamada daha yaygın olarak kullanılmaktadır (41).

HSK teşhisine yönelik olarak, Dinamik Karaciğer BT'de bu tümörlerin hipervasküleritesinden yararlanılır ve arteriyel faz görüntüleri, portal ven faz görüntüleri ve hepatik ven faz görüntüleri kullanılarak değerlendirilir (13). HSK lezyonu, arteriyel fazda şüpheli yoğun kontrast boya alımı ve portal venöz ve hepatik venöz fazda kontrastın atılımı, portal venöz faz ve geç fazda psödokapsülde kontrastlanma ile “wash-out fenomeni” denilen görünümü oluşturur ve bu görünüm HSK için tanı koydurucudur (13, 29, 42). (Şekil 2.6)



Şekil 2.6. Dinamik Karaciğer Bilgisayarlı Tomografide "Wash-Out" Görüntüsü (İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü arşivinden alınmıştır.)

Bunun sebebi, HSK lezyonlarının, normal karaciğer parankiminden farklı olarak sadece arteriyel olarak beslenmeleri ve portal sistemden kanlanmadıkları için geç venöz fazda kontrasttan hızlıca temizlenmeleridir (29).

Ayrıca, karaciğer kanserinin lokal tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için de kullanılır (41). Dinamik Karaciğer BT ile karaciğerdeki portal veya hepatik venöz sistemdeki tümör trombüsü tespit edilebilir (44).

Dinamik Karaciğer Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Yüksek doku çözünürlüğü, çok yönlü görüntüleme, morfolojileri birleştirme özellikleri, difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ve spektrum analizi özellikleri sayesinde Dinamik Karaciğer Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniği, klinik uygulamada karaciğer kanserinin tanısı ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Karaciğer spesifik kontrast ajanlar ile birlikte kullanıldığında, boyutu ≤ 1.0 cm karaciğer kanserlerini saptamada, karaciğer kanserinin ayırıcı tanılarını değerlendirmede daha etkili olmaktadır (41).

Gadoksetik asit ile güçlendirilmiş Dinamik Karaciğer MR görüntüleme, peritümöral kontrastlanma, tümör sınırı, tümör hipointensitesi veya hepatobiliyer fazda peritümöral hipointensite gibi özelliklerin tespiti ile HSK için tanı koymayı daha da kolaylaştırmıştır (45). Farklı kontrast maddeler kullanılarak yapılan MRG ve BT görüntülemeleri ve ultrasonografi gibi görüntüleme modalitelerinin kombine kullanımına

rağmen, HSK'li hastaların çoğunda (%81-95), görüntülemenin hala küçük damarlardaki mikrovasküler invazyonları (MİVİ) saptama kapasitesi sınırlıdır (46).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin, lezyonların sinyal yoğunluklarına ve görünür difüzyon katsayısına dayalı olarak, MİVİ öngörmede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada difüzyon ağırlıklı MR'ın MİVİ'yi tahmin etme performansının daha iyi olabileceğini öne sürmektedirler (47).

Son zamanlarda, radyomik teknolojinin klinik uygulamada mikrovasküler invazyon tahmininde, non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılmasıyla alakalı çalışmalar devam etmektedir ve ilerde yaygın bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir (48, 49).

Literatürde yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre, MİVİ tahmini için çok sayıda radyolojik özelliğin etkili olduğu öne sürülmektedir ancak, HSK'de MİVİ'nin preoperatif radyolojik tanısının yaygın olarak kabul edilen bir kriteri henüz belirlenmemiştir.

Nükleer Tıbbi Görüntüleme

F18-florodeoksiglukoz kullanılarak çekilen pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), çeşitli malign tümörlerin ve yayılımının saptanması için standart prosedür olarak kullanılmaktadır. F18 FDG-PET, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazının varlığını değerlendirerek; tümörün evrelemesinde, malignitenin yaygınlığını ve tümörlerin prognozunu değerlendirmede kullanılmaktadır (41). Fakat, FDG-PET'in HSK için duyarlılığı yeterli değildir (50). İyi diferansiye HSK hücrelerinde enzimatik aktivite normal karaciğer hücrelerinininkine benzer olduğundan FDG birikimi düşüktür bu nedenle erken dönemde HSK'nin saptanmasındaki etkisi sınırlıdır. Ancak bazı çalışmalar, diferansiyasyonu kötü olan HSK'lerde, FDG-PET duyarlılığının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Bazı araştırmacılar buradan yola çıkarak, FDG-PET in mikrovasküler invazyonu öngörebileceğini savunmuşlardır. Cheung ve arkadaşları, FDG-PET HSK'de MİVİ'yi tahmin edebilme duyarlılığını %55,2, özgüllüğünü ise %69 olarak tespit etmişlerdir (51). Kornberg ve arkadaşları ise FDG-PET'in MİVİ'yi %82,4 duyarlılık ve %92 özgüllükle öngörülebildiğini ortaya koymuşlardır (52). Ancak bununla alakalı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Kolin (C-11), ilk olarak beyin tümörlerinde daha sonrada prostat kanserinde PET görüntülemelerinde denenmiştir. C-11 kolin PET/CT'nin nüks prostat kanserinde F-18

FDG PET/CT'den üstün olduğu kanıtlanmıştır (53). Chotipanich ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada C-11 ve F-18 FDG PET/CT çekimleri HSK hastaları üzerindeki tespit edebilme gücü karşılaştırılmış ve sonucunda, C-11 kolinin HSK'yi saptama oranı %78'e %67 oranla ve F-18 FDG'den daha üstün olduğu bulunmuştur (54).

Liver Imaging – Reporting and Data System (LI-RADS)

Amerikan Radyoloji Koleji'nin Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi “Liver Imaging – Reporting and Data System” (LI – RADS) radyolojik sınıflaması, karaciğer tümörlerinin teşhisi için görüntüleme tekniklerinin homojen bir şekilde raporlanmasını sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Amaç, incelenen nodülün radyolojik görüntüleme özelliklerine göre malignite olasılığını tanımlamak ve bu kategorizasyonu klinikle ilişkilendirmektir. LI-RADS, HSK riski taşıyan hastalardaki nodülleri 5 kategoride sınıflandırır. LR1, tanı veya yönetim belirsizliğinin çok az olduğu anjiyom veya kistler gibi iyi huylu lezyonları tanımlar. LR2'den LR5'e gidildikçe HSK olasılığı artar ve LR5 kesin HSK olarak kabul edilmektedir. Bu kriterleri sadece sirozlu hastalar için geçerlidir. Diğer klinik durumlarda veya belirli bir lezyona yönelik görüntüleme yapılmadığında, tanısal biyopsi gereklidir (55).

Tablo 2.5. HSK Riski Taşıyan Hastalarda LI-RADS Sınıflandırması

Kategori	Yorum	Tanısal Değerlendirme	Yorum
LR-1	Kesinlikle Benign	Karakteristik özelliklere sahip hemanjiyom veya kist	HSK için takip amaçlı görüntülemelere devam
LR-2	Muhtemelen Benign	Karakteristik özelliklere sahip olmayan hemanjiyom veya kama şeklinde arterioprotal şant	Çoğu hasta için rutin takip görüntüleme önerilir. Bazı hastalar için ek radyolojik görüntüleme yapılabilir.
LR-3	Orta Derecede Malignite Olasılığı	Displastik nodül, karakteristik özelliklere sahip olmayan benign lezyonlar ve yuvarlak arterioportal şant	3 ila 6 ay içinde karaciğer lezyonu değerlendirmesi için kontrastlı BT, MRI veya ultrasonu tekrarlayın. Her 3 ila 6 ayda bir seri görüntülemeye devam edin. Görüntüleme takibinde lezyon 2 yıldan uzun süre LR-3 olarak kalırsa, HSK için rutin sürveyans görüntülemesine dönün
LR-4	Muhtemelen HSK	Bir takım karakteristik özellikler izlenen HSK	Multisipliner klinik değerlendirme Lezyon Biyopsisi Alternatif görüntüleme tetkikleri Kesin tanı olmadan varsayımsal tedavi
LR-5	Kesinlikle HSK	Karakteristik özellikleri olan HSK	Biyopsiye gerek yok HSK Tedavi Yöntemleri
LR-M	Muhtemelen veya kesinlikle malignite	Karakteristik özellikleri olmayan HSK ler veya diğer maligniteler (kolanjiyosellüler	Altta yatan maligniteye yönelik değerlendirme Yaklaşımı değiştirecekse biyopsi

	ancak HSK ye spesifik değil	kanser, lenfoma, metastatik tümörler, mikst tip tümörler)	
LR-NC	Kategorize Edilemeyen	Değerlendirme için yetersiz görüntüleme	3 ay içerisinde aynı veya farklı bir yöntemle görüntülemeyi tekrarla
LR-TIV	Ven içerisinde Tümör	Tümörü gösteren damardaki yumuşak doku	Alternatif veya takip görüntüleme Damardaki tümörün biyopsisi Histolojik doğrulama olmadan olası tedavi

2.4.3. Evrelendirme

Evrelemenin amacı, en uygun tedaviyi belirlemek ve hastanın prognozunu tahmin etmektir (56). HSK'li hastalarda prognoz tahmini, çoğu solid tümörden farklı olarak, tümör özelliklerinin yanında, altta yatan karaciğer hastalığına, karaciğer fonksiyonel rezervine bağlı olduğu iyi bilinmektedir (29, 57). Bu nedenle karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi de tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Hastalığın yönetimi planlanırken, yaygın metastaz olup olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır. HSK çoğunlukla akciğer, daha sonra kemik ve peritona metastaz yapar. Evreleme için makrovasküler invazyon ve tümörün karaciğer dokusu içindeki yaygınlığı da dikkate alınmalıdır (56).

HSK'li hastaların sınıflandırılması ve prognozu için, hem tümör özelliklerine hem de hastanın klinik özelliklerine dayalı birçok evreleme ve skorumaya sistemi önerilmiştir (57). Hepatologlar, onkologlar, cerrahlar ve radyologlar tarafından multidisipliner işbirliği ile üretilen önerilere rağmen, HSK'yi sınıflandırmak için hala tek bir sistem kullanılmamaktadır (56). Çünkü hem altta yatan karaciğer hastalıklarında hem de HSK'nin yönetimindeki risk faktörlerinde önemli coğrafi ve kurumsal farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, HBV ile ilişkili HSK hastalarının çoğu özellikle Afrika ve Asya'da yaygınken, aksine HCV ile ilişkili HSK hastalarının çoğu batı ülkeleri, Tayvan ve Japonya'da yaygındır (57).

Karaciğerin Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Skorumalar

Child-Turcotte-Pugh (CTP) Skoruması

Başlangıçta, Child-Turcotte evrelemesi, varis kanamasını takiben mortaliteyi tahmin etmek için prognostik bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu skorumaya, serum bilirübin ve albüminin düzeyleri ile birlikte ensefalopati, asit ve beslenme durumunun klinik değerlendirmelerini içermektedir. Pugh tarafından; beslenme durumunun protrombin zamanı ile değiştirilmesiyle yeniden düzenlenmiştir. (Tablo 2.6)

Bu basit ve yaygın olarak kullanılan sistem, karaciğer fonksiyonlarını ameliyat öncesi bir ölçüt olarak değerlendirir. Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) ve Karaciğer İtalyan Programı Kanseri (CLIP) dahil olmak üzere birçok güncel skorumaya dahil edilmiştir (56).

Tablo 2.6. Child-Turcotte-Pugh Skoruması

Parametreler	Puanlar		
	1	2	3
Albumin (g/dL)	> 3,5	3,5 – 2,8	< 2,8
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2 – 3	> 3
INR	<1,7	1,8 – 2,3	> 2,3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3 – 4
Asit	Yok	Az	Çok
	Class – A	Class – B	Class – C
Toplam Puan	5 – 6	7 – 9	10 – 15
1 yıllık sağ kalım	%100	%80	%45

Model for End Stage Liver Disease (MELD)

Tedavi yönteminin seçiminde karaciğerin işlevsel açıdan durumunu gösteren Model for End Stage Liver Disease (MELD) sistemi de yol gösterici olarak tercih edilen bir skorumaya sistemidir (29). Başlangıçta, transjuguler intrahepatik portosistemik şant sonrası prognozu belirlemek için geliştirilen MELD skoru, günümüzde karaciğer nakli planlamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), serum kreatin ve toplam serum bilirubin değerlerinin logaritmik hesaplamalarından elde edilen bir skordur. MELD skoru, 12 yaşından büyüklerde kısa vadeli mortaliteyi öngörmede ve bu nedenle karaciğer nakli için bekleyen hastalara greft tahsisi için en uygun adayın belirlenmesinde kullanılmaktadır (56). Bu hesaplamada 6 – 40 arasında bir skor elde edilmekte ve en yüksek skora sahip hastaya nakil önceliği verilmektedir.

Sirotik hastalarda, değişen vasküler hemodinamiye bağlı olarak sıklıkla dilüsyonel hiponatremi gelişir. Serum sodyum değerlerindeki düşüklük hastaların prognozunda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Bunun üzerine 2016 yılında MELD skoruna alternatif olarak MELD – Na olarak adlandırılan, serum sodyum değerinin de hesaplama dahil edildiği yeni bir skorumaya sistemi kullanılmaya başlanmıştır (58).

Son olarak, hastaya ait diğer değişkenleri de hesaplama dahil ederek daha optimize bir skor elde etmek için Stanford Üniversitesi'nden Kim ve arkadaşları MELD 3.0 skorumaya sistemini geliştirmişlerdir. Bu skorumaya sistemine göre serum kreatin değeri

üst sınırı 4mg/dL'den 3mg/dL ye çekilmiş ve cinsiyet bir değişken olarak hesaplamaya dahil edilmiştir. Bu yeni modellemeye göre MELD 3.0'ın, MELD-Na'dan daha iyi ayırım yapma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada bekleme listesindeyken vefat eden hastaların %8,8'inin MELD 3.0 ile hesaplandığında özellikle kadınlarda anlamlı bir şekilde daha yüksek transplantasyon şansı olduğu ortaya koyulmuştur (59).

Karaciğer nakli için donör bekleyen hastalara bağışlanan organların sınırlı olması sebebiyle, HSK için karaciğer nakli kriterlerinde coğrafi lokalizasyona ve kadaverik veya canlı organ durumuna göre değişiklikler olabilir (60). Ayrıca MELD skorunun, karaciğer fonksiyonel rezervinin iyi olduğu, ancak hepatopulmoner sendrom, metabolik karaciğer hastalığı, HSK gibi hastalıkların varlığı durumunda hastalığın şiddetini yansıtmada yetersiz kaldığı düşünüldüğünden, bu hastaların MELD skorlarına karaciğer nakli için öncelik tanıma amacıyla, istisnai MELD puanı uygulanmaktadır. (Tablo 2.7). Ülkemizde HSK için uygulanan istisnai MELD skoru uygulamasına göre; <2 cm tek lezyonu olan hastalar 20, 2 – 5 cm boyutlardaki tek lezyon ve her biri <3 cm olan 2-3 lezyonu olan hastalar 24 istisnai MELD puanı almaktadır. İstisnai MELD puanı uygulaması bütün dünyada uygulanan bir yöntem değildir (61).

Tablo 2.7. Ülkemizde Uygulanan İstisnai MELD Tablosu(<http://tods.saglik.gov.tr> sitesinden alınmıştır)

Hastalık	İstisnai MELD Puanı
Primer Oksalüri	16
Nöroendokrin Tümör	16
Budd – Chiari Sendromu	16
Ailevi Amiloidozis	16
Polikistik Karaciğer Hastalığı	16
Kistik Fibrozis	20
Hepatopulmoner Sendrom	20
Hepatik Adenomatozis	20
Caroly Hastalığı	16
Primer Sklerozan Kolanjit	16
Wilson Hastalığı	16
Tedaviye Dirençli Plevral Efüzyon veya Asit	16
Tedaviye Dirençli Portal Hipertansif Kanama	20
Biliyer Darlık Nedeniyle 30 günden uzun süren biliyer drenaj yapılması	16
Sol 6 ayda 3 defadan fazla biliyer sepsis öyküsü	16
Primer enzimatik defektin karaciğerde olduğu metabolik hastalıklar	20
HSK için İstisnai MELD Tablosu	İstisnai MELD Puanı
Tek Lezyon <2 cm	20
Tek Lezyon ≤5 cm	24
2-3 Lezyon (Her biri <3 cm)	24
HEPATOBLASTOM	30

HSK'nin Evrelemesi

Günümüzde, dünyanın farklı merkezlerinde, farklı evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Avrupa'da hem CLIP skoru hem de BCLC sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (44).

Tablo 2.8. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Skoru

Parametreler	Skor					
	0	1	2	3	4	5
CTP Skoru	A	B	C			
Tümör Morfolojisi	Tek nodül (≤ 50%)	Çoklu nodül (≤ 50%)	Masif veya > 50%			
AFP (ng/dL)	≤400	>400				
Portal Ven Trombozu	YOK	VAR				
Skor	0	1	2	3	4	5
Ortalama Sağ Kalım Süresi	42,5 ay	32 ay	16,5 ay	4,5 ay	2,5 ay	1 ay

Japonya Entegre Evreleme (JIS)

Japonya Entegre Evreleme (JIS) skoru, Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu tarafından geliştirilen, Child – Pugh skoru ve TNM evrelemesinden oluşur. JIS puanı, Japonya ve Asya ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. JIS skorunun, CLIP skorundan daha iyi bir prognostik tahmin gücü sunduğu gösterilmiştir. Biyobelirteçle birleştirilmiş JIS (bm-JIS) skoru, HSK'ye özel AFP, AFP-L3 ve Des-gamma-karboksiprotrombin (DCP) olmak üzere üç tümör belirtecini de içerir. Bu skor, sadece tümör morfolojisi ve karaciğer fonksiyonunu değil, tümör belirteciyle tümörün biyolojik davranışını da değerlendirmesine rağmen, daha az kullanılmaktadır ve dünya çapında doğrulanmamıştır (62).

Tablo 2.9. Japonya (JIS) Entegre Evreleme Sistemi

Parametreler	Skor			
	0	1	2	3
CTP Skoru	A	B	C	
TNM Evresi	I	II	III	IV
(bm-JIS)				
Yükselen Tümör Markerları	0	1	2 veya 3	

Okuda Score

Okuda ve arkadaşları tarafından 1985 yılında, tümörün anatomik özelliklerine ve altta yatan karaciğer hastalığının derecesine göre hesaplanan ilk skorlamadır (56, 57). Evreleme sistemi, karaciğerin %50'sinden fazlasını veya daha azını kaplayan tümörü, asit varlığını veya yokluğunu ve serum albümin ve bilirübin seviyeleri içeren dört parametreye dayanmaktadır (56). Hastalar bu değişkenlere göre üç evreye ayrılır. Ancak bu sistem erken evre hastaların oldukça kabadır ve modern sınıflama sistemlerine göre öngörü kapasitesi sınırlıdır (57).

Tablo 2.10. Okuda Evreleme Sistemi

Puan	0	1
Tümör Boyutu	Karaciğerin < %50	Karaciğerin > %50
Asit	YOK	VAR
Albümin (mg/dL)	>3	<3
Bilirübin (mg/dL)	<3	>3
Stage 1	0 Puan	
Stage 2	1-2 Puan	
Stage 3	3-4 Puan	

TNM

Bu, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından 1977'de geliştirilmiştir. TNM sistemi, histopatolojik incelemeye dayanmaktadır ve primer tümör özelliklerini (T), nodal tutulumun (N) ve uzak metastazın (M) varlığını veya yokluğunu değerlendirir (56). TNM Evreleme Sistemi, en son 2016 yılında AJCC tarafından güncellenerek yayınlanmıştır (Tablo 2.11). Daha önceki evrelemede, erken HSK, T1 veya T2 olarak kategorize ediliyordu. Yeni evreleme sisteminde, T1a tümörlerini vasküler invazyonu olan veya olmayan ≤ 2 cm'lik soliter tümörler olarak tanımlar. Vasküler invazyonu olmayan >2 cm soliter tümörler önceden T2 olarak sınıflandırılırken, şimdi T1b olarak sınıflandırılmaktadır. Vasküler invazyonu olan >2 cm'den büyük soliter tümörler veya hiçbiri 5 cm'den büyük olmayan multifokal tümörler T2 olarak sınıflandırılmaya devam etmektedir. Boyutu ≥ 5 cm daha büyük multifokal tümörler T3 hastalığı olarak sınıflandırılmaya devam etmektedir. Son olarak, majör vasküler invazyon önceden T3b olarak evrelendirilirken şimdi T4 olarak evrelendirilmektedir (63).

Tablo 2.11. TNM Evrelemesi

Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör saptanmadı.
T1a	Vasküler invazyonu olan veya olmayan ≤ 2 cm'lik tek tümör
T1b	Vasküler invazyonu olmayan >2 cm tek tümör
T2	Vasküler invazyonu olan >2 cm'den büyük tek tümör veya Hiçbiri >5 cm olmayan multifokal tümörler
T3	En az biri >5 cm olan multifokal tümörler
T4	Portal ya da hepatik ven invazyonu olan boyuttan bağımsız tek ya da multifokal nodül Safra kesesi dışında komşu organ tutulumu olan veya visseral peritonu aşmış tümör
Bölgesel Lenf Nodu	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Evre 1A	T1aN0M0
Evre 1B	T1bN0M0
Evre 2	T2N0M0
Evre 3A	T3N0M0
Evre 3B	T4N0M0
Evre 4A	Herhangi bir TN1M0
Evre 4B	Herhangi bir T ve NM1

Barselona Karaciğer Kanseri Kliniği (BCLC) Evreleme Algoritması

İlk olarak 1999 yılında Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri grubu tarafından geliştirilmiş bir sınıflama sistemidir. Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi; tümör evresi, karaciğerin fonksiyonel durumu, hastanın fiziksel performans durumunu, kansere bağlı semptomlarla ilgili değişikliklerin hepsini birlikte değerlendiren bir evreleme sistemidir (64). Bu sınıflandırma aynı zamanda hastanın klinik durumu ile tedavi yaklaşımları arasında da bir bağlantı kurarak tedavi algoritması olarak kullanılır ve yaşam beklentisini hakkında tahminde bulunur (56,65). Hastaların fiziksel performans durumu Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu tarafından 1982’de oluşturulan “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) Performans Durumu ölçeklemesi baz alınarak değerlendirilmiştir (66). (Tablo 2.12) BCLC Evreleme Sistemi hepatoselüler karsinom için dünya çapında en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemidir. BCLC kriterlerinin ve tedavi planlanmasının ayrıntılı açıklaması Şekil 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Ölçeklemesi

0	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansı kısıtlama olmaksızın sürdürebilir
1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı, ancak ayaktan ve hafif işleri yapabilir.
2	Ayakta ve tüm kendi kendine bakım faaliyetlerini yapabilecek durumda ancak herhangi bir iş faaliyeti gerçekleştiremez. Uyanma saatlerinin yaklaşık %50'sinden fazlası
3	Sadece sınırlı öz bakım yeteneğine sahip. Uyanma saatlerinin %50'sinden fazla bir süre yatak veya sandalyeye bağlı.
4	Tamamen devre dışı; herhangi bir kişisel bakımı sürdüremez. Tamamen yatak veya sandalye ile sınırlı
5	Ölü

Evre 0 (Çok Erken Evre): Bu evre, karaciğer fonksiyonu korunmuş (Child A), kansere bağlı semptomları olmayan (ECOG-0), vasküler invazyonu veya karaciğer dışı yayılımı olmayan, 2 cm'den küçük tek lezyonu olan hastaları kapsar (29). Bu evredeki hastaların yönetiminde ilk tedavi seçeneği, transplantasyon imkânı olsa bile, rezeksiyondur. Patolojik incelemede yüksek risk paterni bulguları saptanması durumunda (mikrovasküler invazyon, satellit nodül varlığı gibi) karaciğer nakli göz önünde bulundurulabilir. Ancak eğer karaciğer nakli yapılamazsa imkân yoksa lokal ablasyon tedavisi önerilmektedir. HSK dışı faktörler nedeniyle KN için uygun olmayan hastalar, kötü sağ kalım beklentileri nedeniyle BCLC-D evresi olarak sınıflandırılmalıdır (67).

Evre A (Erken Evre): Çapı 5 cm'den küçük olan tek nodül ya da 3 cm'den küçük en fazla 3 tümörü olan, karaciğer fonksiyonları korunmuş, ECOG – 0 olan hastaları kapsar (68). Bu evredeki hastalara, tedavi yaklaşımı tümör sayısına ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesine göre değişir.

Tek lezyon varken, klinik olarak anlamlı Portal Hipertansiyon (PH) yoksa, hastalara rezeksiyon önerilir. Ancak explant patolojinin yüksek rekürrens riski (mikrovasküler invazyon ve satellit nodül varlığı gibi) göstermesi durumunda KN ihtimalide de göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik olarak anlamlı PH varlığında ise, cerrahi rezeksiyonun, orta ve uzun vadede sağ kalım açısından riskli olacağından, KN önerilmektedir.

Multiple lezyonları olan hastalarda ise, nüks riski yüksek olduğundan, halen lezyon Milan kriterlerinde yer alıyorsa KN önerilmektedir.

Hastaları KN için bekleme listesine kaydettirdikten sonra ve bekleme süresi 6 ayı aşarsa, bekleme listesinden çıkmasına neden olabilecek tümör ilerlemesini önlemek amacıyla tedavi edilmesi önerilir. Bu amaçla sırasıyla ablasyon, TAKE ve TARE bu amaçla en yaygın kullanılan seçeneklerdir.

Evre B (Orta Evre): Bu grupta, sınıflandırılabilir hasta grubu oldukça geniştir. Karaciğer fonksiyonu korunmuş, kansere bağlı semptomları olmayan (ECOG-0) ve vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılımı olmayan multifokal tümörü olan (BCLC-A kriterlerini aşan) hastalar BCLC B evresine dahil edilmektedir (67, 69).

BCLC 2022 güncellemesinde, BCLC – B'yi tümör yükü ve karaciğer fonksiyonuna göre 3 hasta grubuna ayırmıştır. İlk gruptaki hastalar, iyi tanımlanmış HSK nodülleri olan hastaları içerir. Bu gruptaki hastalar, takip edildiği merkezin kriterlerine göre “Genişletilmiş Karaciğer Nakli Kriterleri”ne uyuyorsa KN yapılabilir.

Yüksek AFP değeri nüks için risk oluşturduğundan 1000 ng/dL'lik eşik değer hariç tutma kriteri olarak kabul edilmektedir (67).

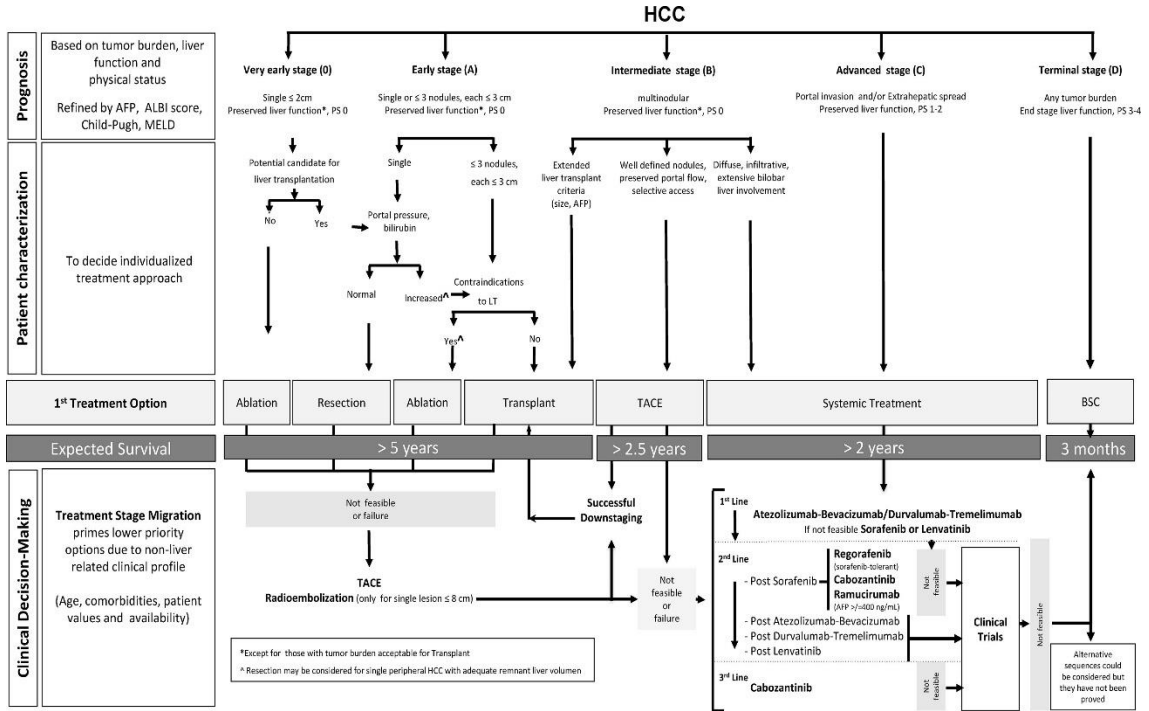
İkinci gruptaki hastalar, KN için uygun olmayan ancak portal akışını koruyan ve besleyici tümör arterleri lokal tedavi seçeneklerine uygun olan hastalardan oluşmaktadır. Bu hasta grupları için TAKE tedavisi önerilmektedir. Eğer bu hastalar “Genişletilmiş karaciğer nakli kriterlerini” veya TAKE kriterlerini karşılamıyorsa, sistemik tedavi düşünülmelidir (67).

Üçüncü grupta ise, yaygın, infiltratif karaciğer tutulumu olan HSK hastalarını içerir. Kesin bir sınır olmamasına rağmen sistemik tedavi önerilmelidir. Bu gruptaki hastalar TAKE'den fayda görmezler (67).

Evre C (İleri Evre): Bu evredeki hastalarda karaciğer dışı tutulum (lenf nodu tutulumu veya metastaz), makrovasküler invazyon, orta derecede kanser ilişkili belirtilerden (ECOG skoru <2) bulunması söz konusudur (55). Bu hastalarda, Atezolizumabın bevacizumab ile kombinasyonu (Atezo-Bev), sağ kalım avantajı açısından sorafenibden daha iyi ve levatinib ile eşdeğer olduğundan önerilen ilk tedavi seçeneğidir. Atezo-Bev'den hastaların fayda görmesi için karaciğer fonksiyonları korunmuş olması, altta yatan Child – A sirozunun kompanse olması, mevcut özefagus varisleri uygun bir şekilde tedavi edilmiş veya endoskopik olarak kanama riski olmadığının doğrulanması gerekmektedir (67).

Evre D (Son Evre): Bu evredeki hastaların kansere bağlı semptomları çok kötü olup (ECOG 3-4) son dönem karaciğer yetmezliği kliniği hâkim olan veya HSK ile ilgili olmayan faktörler nedeniyle KN seçeneği olmayan hasta gruplarını içerir. Bu hasta gruplarına palyatif bakımın semptomatik tedavi uygulanması önerilmektedir.

Bir hasta, bahsedilen yaklaşımlardan herhangi birine aday değilse, Tedavi Evresi Göçü (TSM) kavramı uygulanmalıdır. TAKE veya Legacy dahil etme kriterlerini karşılayan hastalarda TARE düşünülmelidir. Bu yeni BCLC önerisi, 8 cm'den küçük tek nodülleri, Child – A ve ECOG – 0/1 olan hastaları içeren Legacy çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır (67).



Şekil 2.8. BCLC 2022 Evreleme Şeması

2.4.4. Tedavi Seçenekleri

Herhangi bir hasta için bir tedavi rejimine karar verirken, hastalığın evresi, hastanın ve karaciğerin durumu ve tedavi eden doktorun deneyimi dikkate alınmalıdır (13). Bu açıdan, hepatoselüler kanser hastalarının yönetimi planlanırken genel cerrahi, radyoloji, gastroenteroloji, patoloji, medikal onkolojiyi içeren multidisipliner yaklaşım gereklidir (29). Günümüzde kullanılan tedavi seçenekleri Tablo 2.13’de gösterilmiştir.

Tablo 2.13. HSK Tedavi Seçenekleri

Cerrahi Tedaviler
• Rezeksiyon • Karaciğer Nakli
Lokal Ablatif Tedaviler
• Radyofrekans Ablasyon (RFA) • Mikrowave Ablasyon • Perkütan Etanol Enjeksiyonu • Kriyoablasyon
Bölgesel Tedaviler
• Transarteriyel Embolizasyon (TAE) • Transarteriyel Kemoembolizasyon (TACE) • Transarteriyel Radyoterapi (TARE)
Sistemik Tedaviler
• Moleküler Hedef Tedavisi • Kemoterapi • İmmünoterapi • Hormon Tedavisi
Destek Tedavisi

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer Nakli (KN) HSK'deki küratif tedavi yöntemleri olarak kabul edilir ve 5 yıllık sağ kalım oranları doğru seçilmiş hastalarda %40 – 70 civarındadır. Tedavi edilmeyen erken evre tümörlü hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım oranı %20'nin altındadır (70).

Rezeksiyon

Primer karaciğer kanserlerinde veya metastatik karaciğer kanserleri için hepatik rezeksiyon altın standart tedavi olarak tercih edilmektedir (12). Ancak HSK de mevcut siroz hastalığı varlığı ve/veya geç tanı nedeniyle HSK tanısı konduğunda hastaların yaklaşık %20-30'u rezeke edilebilir durumdadır. BCLC Sınıflamasına göre; Evre 0 olan hastalar, performans durumu 0, Child-Pugh sınıfı A, 2 cm'den küçük tek tümörü olup bilirübin yüksekliği ve portal hipertansiyonu olmayan hastalarda rezeksiyon, önerilmektedir. (71). American Association for the Study of Liver Diseases ve European Association for the Study of Liver kılavuzlarına göre multifokal ve geniş damarlara (portal ven veya inferior vena cava) belirgin invazyon yapmış HSK'li hastalara karaciğer rezeksiyonu önerilmez (70).

Rezeksiyonun onkolojik prensibi, geride kalan karaciğerin fonksiyonunun yeterli olduğu ve korunması koşuluyla, geniş cerrahi sınırlarla tümörün olduğu segmentleri tamamen çıkarmaktır (72). Çünkü, tümörün etrafındaki olası mikro metastazlarında dahil edildiği normal karaciğerin dokusunun da rezeksiyon planına edilmesi gerekmektedir. Ancak bundan önce mevcut karaciğerdeki fonksiyonel rezervin değerlendirilmesi gerekir. Cerrahi öncesi karaciğer fonksiyon rezervinin değerlendirilmesindeki amaç postoperatif ortaya çıkabilecek karaciğer yetmezliğinin önlenmesidir (71). Bu değerlendirme için öncelikle rezeksiyondan sonra kalan fonksiyonel karaciğer hacminin belirlenmesi gerekir. Fonksiyonel Karaciğer Rezervi (FKR), Dinamik Karaciğer BT'ye dayalı hacim ölçümü kullanılarak hesaplanabilir. Normal karaciğerlerde, %30'a kadar FKR tolere edilebilir (71, 72). Karaciğer fibrozu veya sirozu olan hastalarda daha yüksek hacimlere ihtiyaç vardır ve Child A sirozunda %40'lık FKR alt sınır olarak kabul edilir. Bununla beraber MELD skoru ile postoperatif karaciğer yetmezliği riski öngörülebilmektedir. MELD skoru >9 olan hastalarda daha yüksek risk rapor etmektedir. Bunun yanında, ciddi portal hipertansiyon varlığı da cerrahi rezeksiyon sonrası riskleri belirlemede önemli bir parametredir. Üst GİS endoskopisinde özofagogastrik varislerin varlığı, kesitsel

görüntülemeye kollateraller ve genişlemiş dalak ve trombositopeni klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonun dolaylı belirtileridir.

Karaciğer rezeksiyonu öncesi rezeksiyon tipine ve hastanın uygunluğuna karar vermek için Makuuchi ve arkadaşları tarafından 1995 yılında Makuuchi kriterleri tanımlanmıştır. (Şekil 2.9) Bu kriterler, hastanın asit varlığı, toplam bilirübin düzeyi ve indosiyanin yeşili tutma kapasitesine göre belirlenmektedir. Karaciğerin indosiyanin yeşilini tutma kapasitesi karaciğerin fonksiyonel rezervini ölçmede kullanılan bir diğer değerlendirme yöntemidir. İndosiyanin yeşilinin 15 dakika içerisindeki plazma retansiyon oranına göre karaciğer fonksiyonel rezervi değerlendirilir. Sağlıklı bireylerde indosiyanin klirens oranı %10 civarındadır (73). Makuuchi kriterlerine göre kontrolsüz asitli hastalarda veya kontrollü asit varken bilirübin seviyeleri 2 mg/dL'nin üzerinde ise her türlü hepatektomi kontrendikedir. Bilirübin seviyeleri ve indosiyanin yeşili tutma kapasitesine göre önerilen rezeksiyonlar tablo da açıklanmıştır.

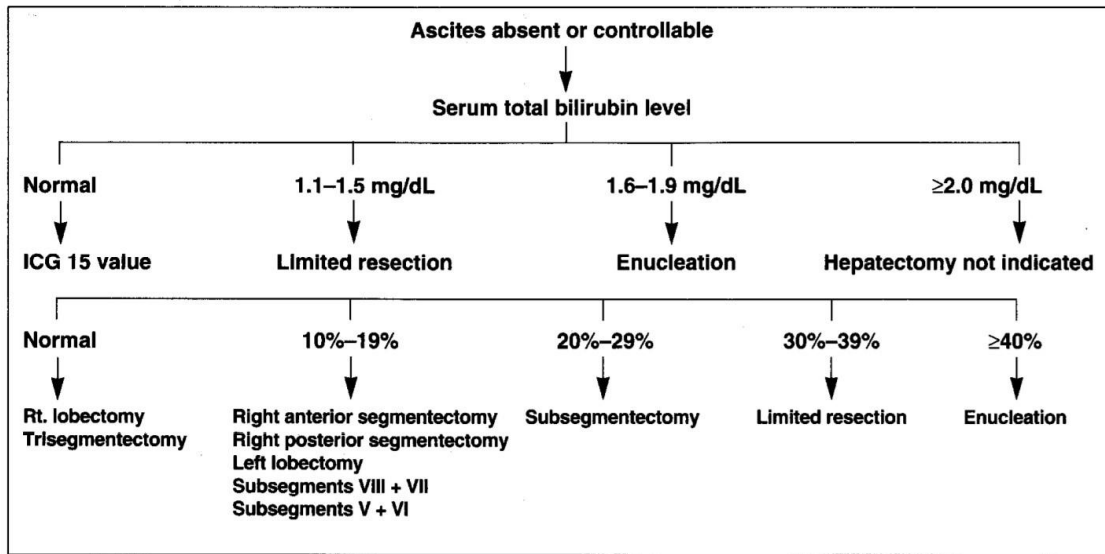


Figure. Criteria for hepatectomy in patients with chronic liver disease used by the surgeons at the First Department of Surgery, Shinshu University Hospital, Japan, between January 1990 and December 1992. The extent of hepatic resection was based on serum total bilirubin level and the plasma retention rate of indocyanine green at 15 minutes (ICG 15 value).

Şekil 2.9. Makuuchi Kriterleri (74)

Kayaalp ve arkadaşları, HSK hastalarında rezeksiyon öncesinde hastaların klinik durumunun sistematik değerlendirmesini pratik bir şekilde yapabilmek amacıyla “PERISH” akış şemasını tasarlamışlardır. Bu akış şeması, yukarıda açıklanan değerlendirme parametrelerin kısaltmasından oluşmaktadır (75).

PERISH Akış Şeması

Performance of the Patient (ECOG) – Hasta performansı

Extra – hepatic disease (metastaz) – Karaciğer dışı dağılım

Reserve of the Liver – (CTP Score) – Karaciğer rezervi

Intra-hepatic Disturbution (BT) – Karaciğer içi yayılım

Stratifying risk factors (portal hyper-tension and bilirubin) – Risk faktörlerinin sınıflandırması

Hepatectomy size (Makuuchi Kriterleri – ICG) – Hepatektomi boyutu

Karaciğer rezeksiyonu sonrası, kanama, asit, safra kaçağı, pulmoner komplikasyonlar (pleural efüzyon, pnömoni vs), portal ven trombozu ve karaciğer yetmezliği komplikasyonları görülebilir. Karaciğerin cerrahi rezeksiyonu sonrası ortaya çıkan yetmezlik bulguları; karaciğerin sentez, salgılama ve detoksifikasyon fonksiyonlarının bozulması durumudur. Postoperatif beşinci veya daha sonraki günlerde artmış INR ve bilirubin seviyeleri ile karakterizedir. Genişletilmiş karaciğer rezeksiyonları, kemoterapi sonrası hastalıklı karaciğerin rezeksiyonu, tekrarlayan veya iki aşamalı rezeksiyonlar posthepatektomi karaciğer yetmezliğinin sebepleri arasındadır. Karaciğer rezeksiyonu sonrası yetmezlik sıklığı %8 kadardır (70).

Cerrahi rezeksiyondan sonra en büyük problem tümör nüksleridir. Nüksler, altta yatan karaciğer sirozuna bağlı olarak primer tümörden metastaz olabileceği gibi , de-novo tümörler de olabilmektedir (72). Cerrahi rezeksiyon sonrası nüks gelişimine yol açabilecek olumsuz faktörler; tümör boyutu, siroz, infiltratif büyüme paterni, vasküler invazyon, intrahepatik metastazlar, multifokal tümörler, lenf nodu metastazları, 1 cm'den az marj ve kapsül eksikliğidir (13).

Son yıllarda cerrahi alandaki teknik ilerlemeler, doğru hasta seçimi ve postoperatif tedavi ve takiplerdeki ilerlemeler rezeksiyon sonrası nüksleri her ne kadar azalmış olsa da, tüm bu gelişmelere rağmen rezeksiyon sonrası 5 yılda tümör nüks oranları %75 civarındadır (70).

Karaciğer Nakli

KN, HSK ile beraber karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sirozu da tedavi ettiği için HSK için halen en ideal küratif yaklaşımdır (12, 13). KN ayrıca karaciğer parankimine

ekilmiş tümör odaklarını aynı anda tedavi etme potansiyeline sahiptir (76). HSK için KN'nin başarısı tümör yüküne bağlı olduğundan 1996'da Mazzaferro ve arkadaşları tarafından tümör nodüllerinin boyutu ve sayısına göre belirlenen Milan Kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterler; makrovasküler invazyon veya metastaz olmaksızın 5 cm'den küçük tek veya 3 cm'den küçük en fazla 3 nodülü olan HSKleri içermektedir. Bu kriterler, %85'e yakın 5 yıllık transplant sağ kalımıyla sonuçlandı ve nüksün %10'dan daha az olduğu tespit edilmiştir. Milan kriterlerine göre en büyük tümör çapı sınırının 5 cm olması sebebiyle farklı merkezlerde Milan kriterlerinin ötesindeki tümöre sahip hastalara yapılan karaciğer nakillerde karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiş ve yeni kriterler tanımlanmıştır (76).

University of California San Fransisco grubu; tek tümör <6.5 cm veya iki veya üç nodül, en büyüğü <4,5 cm ve toplam tümör çapı <8 cm olan T1/T2 tümörleri olan hastalarda; %11'lik bir tümör nüksü oranı, 5 yıllık sağ kalım oranını ise T1 ve T2 tümörlerde %72, T3 tümörlerde %74 olarak elde edilmiştir (70).

Güney Kore, Seul'deki Asan Tıp Merkezi de Asan kriterleri dahilinde en büyük tümör 5 cm, nodül sayısı 6 ve makro vasküler invazyon olmayan hastalarda yaptıkları araştırmalarda 5 yıllık genel sağ kalımı %76 göstermişlerdir (76).

Yapılan araştırmalarda sağ kalımın, eksplant patoloji incelemesinde en büyük tümörün boyutu, tümör sayısı ve MİVİ varlığı ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Bunun üzerine; "Up to Seven" olarak yeni bir hasta seçim kriteri tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre cm olarak en büyük tümör çapı ve tümör sayısı toplamı olarak 7 olan ve MİVİ'siz HSK dahilinde olan hastaların, 5 yıllık bir genel sağ kalım oranlarının %71'li değerlendirildiği görülmüştür (76).

2007 yılında Ito ve arkadaşları, tümör boyutu ve sayısı gibi morfolojik kriterlere ek olarak, HSK biyolojik davranışını tahmin etmede kullanılan bir tümör belirteci olan DCP kriterlere ekleyerek Kyoto kriterlerini tanımlamışlardır. Halazun ve ark. 2017 yılında MORAL skorumu sistemini tanımladılar ve ilk defa, inflamatuvar tümör belirteçlerinden olan nötrofil lenfosit oranını transplantasyon kriterlerine eklendi (70).

Günümüzdeki en güncel yayınlanan kriter, 2020 yılında yayınlanan ve GGT'yi biyolojik tümör belirteci olarak kullanan, İnce ve arkadaşlarının yayınladığı Malatya kriterleridir. Bu kriterlere göre; Milan kriterlerinin dışında kalan hastalardan; maksimum tümör çapı 6 cm, AFP<200 ng/mL, GGT<104 IU/ml ve histopatolojik olarak iyi ve orta

diferansiye tümöre sahip hastalara da KN uygulanmıştır. Bu kriterlere göre yapılan KN sonrası 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım oranları, sırasıyla, %79,7 ve %72,8 olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlarla Malatya kriterleri, Milan kriterlerine benzer sonuçları, Milan kriterlerini %27 genişleterek elde etmiştir (77).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 6000'den fazla karaciğer nakli yapılmakta ve 1 yıllık sağ kalım oranları %90'a yaklaşmaktadır. HSK için karaciğer naklinin 5 yıllık genel sağ kalım, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalım bakımından rezeksiyondan daha iyi olduğu bulunmuştur. Erken evre (≤ 5 cm) sirotik HSK hastalarında rezeksiyonla kıyaslandığında KT en iyi sağ kalım sonuçlarına sahip olduğu gözlenmiştir. Postoperatif mortalite (rezeksiyonda %4,1, transplantasyonda %3) ve major komplikasyon (rezeksiyonda %19,1, transplantasyonda %24,7) bakımından fark olmasa da tümör nüksü rezeksiyonda (%62) transplantasyondan (%10) daha yüksektir (12).

Transplantasyonu sınırlandıran ana faktörler, kronik immünosupresyon ihtiyacı ve organ donörlerinin eksikliğidir (13). Donör organlarının azlığı, bekleme listesindeki süreyi uzatmaktadır ve bu da tümörün evresinin ilerlemesine hatta bekleme listesinden çıkmasına sebep olmaktadır (76). Bu soruna kısmi bir çözüm olarak, canlı donör greftleri kullanılmaktadır. Özellikle HSK insidansının yüksek olduğu ve kadavra bağış oranının düşük olduğu Asya ülkelerinde canlı vericili karaciğer nakli daha yaygındır. Canlı donör greftlerinin kullanımı Milan kriterlerinin ötesindeki hastaları da nakil programlarına dahil edilmesine olanak tanır (12).

Lokal Ablatif Tedaviler

Erken evre HSK tanısı almış rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu sınırında olmayan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir. Etil alkol, asetik asit vb. kimyasal maddeler ya da radyofrekans, mikrodalga gibi sıcaklık değişiklikleri kullanılarak tümör hücrelerinde harabiyet meydana getirme temeline dayanan tedavi seçenekleridir. Tümörün çapı büyüdükçe tedavi etkinliği azalmaktadır (29).

Radyofrekans Ablasyon

İlk defa 1961'de Lounsberry, hayvan modellerinde RF Ablasyonundan (RFA) sonra karaciğer dokusu üzerinde yaptığı incelemelerde tek tip nekroz ile doku harabiyetine yol açtığını gözlemlemiştir. Yapılan çalışmalarda RFA'nın karaciğer tümörlerinin tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu öne sürülmüştür (12).

Günümüzde halen en yaygın olarak kullanılan ablasyon yöntemlerinden biri olup hedef lezyona yerleştirilen elektrottan yüksek frekanslı alternatif akım geçirilmesiyle gerçekleştirilir. Temel amaç; tüm tümör hücrelerinde ve tümör çevresinde 1 cm kalınlığındaki sağlam dokuda nekroz oluşturmaktır (78). RFA, en iyi etkiyi maksimum 3 cm çapına kadar olan tümörlerde göstermektedir. Farklı problemler ve teknikler kullanılarak, 5 cm çapa kadar veya buna eşit etkinlik iddiasında bulunan çalışmalar vardır (79). RFA'nın başarısını etkileyen en önemli faktör tümörün lokalizasyonudur. Vasküler yapılara yakın lezyonlarda kan akımı oluşturulan ısıyı ablasyon alanından uzaklaştırabilmekte ve ablasyon yetersiz kalabilmektedir yada fazla miktardaki ısı vasküler yapılar üzerinde termal hasar oluşturabilmektedir (78).

Mikrodalga Ablasyon

Mikrodalga ablasyon, 900 kHz veya daha yüksek frekanslı cihazları kullanarak tümörde koagülasyon nekrozu oluşturarak hücre yıkımını tetikleyen termal bir ablasyon tedavi seçeneğidir (12, 78). Mikrodalga ablasyon, RF ablasyondan farklı olarak dokuya elektrik akımı vermeden, probun uç kısmından dokuya iletilen elektromanyetik mikrodalgalar sayesinde çevre dokulardaki su moleküllerini etkileyerek ısı oluşumuna neden olur. Mikrodalga ablasyon dokuya daha fazla termal enerji iletebilmekte ve bu sayede daha geniş bir ablasyon zonu oluşturabilmekte, daha kısa sürede daha yüksek ısılara ulaşabilmektedir (78).

Etanol Ablasyon

İlk defa 1983 yılında tanımlanan perkütan etanol enjeksiyonu, ultrasonografi (US) veya BT eşliğinde karaciğerdeki tümör içerisine uygulanmaktadır. Etanol tümör hücresi içerisinde koagülasyon nekrozuna yol açarak etki göstermektedir. Etanol enjeksiyonu daha çok küçük çaplı <2 cm HSK'lerde tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (80).

Kriyoablasyon

Diğer termal ablasyon yöntemlerinden farklı olarak dokuda soğuk etkisiyle yapılan bir ablasyon yöntemidir. Perkütan, laparoskopik ve intraoperatif olarak uygulanabilir. Argon ve helyum gazları kullanılarak probun ucunda -160°C sıcaklık oluşturulur. Ardışık olarak donma ve çözülme uygulanarak hücre hasarı ve ardından hücre ölümü meydana getirilmektedir. En önemli komplikasyonları arasında safra yolu yaralanmaları ve hemoraji sayılabilir. 1980'lerin sonlarında ve 1990'larda karaciğer

tümörlerinin ablasyonu için kriyocerrahi kullanılmasına rağmen, birçok merkez bu yaklaşımı terk etmiştir (78).

Diğer Ablasyon Yöntemleri

Perkütan Asetik Asit Enjeksiyonu

Perkütan Lazer Ablasyon

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrasonografik Ablasyon

Bölgesel Tedaviler

Girişimsel radyolojik yöntemlerle hepatik artere veya dalına girilerek tümör dokusunun perfüzyonunu sağlayan dala enjeksiyon yoluyla kemoterapi radyoterapi veya embolizasyon uygulanması işlemidir (79).

Transarterial Embolizasyon (TAE)

Transarteriyel embolizasyon (TAE) ilk defa 1970’li yıllarda uygulanmıştır. Embolizasyon işleminde jelatin sünger, partikül ya da sıvı embolizan ajan kullanılır. Embolizasyon ile tümörde nekroz oluşturulmaktadır (78). Ancak vasküler embolizasyon sonrasında meydana gelen hipoksinin HSK’de anjiogeneze neden olabilecek büyüme faktörlerinin salınımına da yol açtığı bildirilmiştir (81).

Transarterial Kemoembolizasyon (TAKE)

Embolizasyon partiküllerinin, kemoterapötik ajanlar ile emülsiyon oluşturularak karaciğerdeki tümörü besleyen hepatik artere perkütan transfemoral girişim ile enjekte edilmesi işlemidir (12). İlaç yüklenebilen partiküllerle (drug eluting beads, deb) uygulanan yönteme ise debTAKE denilmektedir. TAKE cerrahi olarak rezeke edilemeyen HSK için günümüzde tercih edilen bir tedavi yöntemidir. TAKE işlemi sırasında en sık kullanılan kemoterapötik ajanlar doksorubisin, mitomisin-C ve sisplatindir. TAKE, KT öncesinde köprü tedavisi olarak tümörün boyutunu ve evresini azaltmak amacıyla da uygulanmaktadır (78). TAKE'nin komplikasyonları; karaciğer fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetmezliği, hepatik apse ve hepatik arter trombozu olarak sayılabilir. Birçok çalışmada, HSK tedavisinde ilaç salımlı boncuklarla kemoembolizasyon için umut verici sonuçlar göstermiştir (12).

Transarterial Radioterapi (TARE)

Femoral arterden peruktan olarak girilerek hepatik artere radyoaktif mikromoleküllerin infüze edildiği minimal invaziv diğer bir tedavi yöntemidir. İtiryum-90 mikro küreleri, tümör dokusunun perfüzyonunu sağlayan arter dallarına doğrudan enjekte edilir (12). TAKE tedavisinden farklı olarak bu işlemde sonra tedavinin etkili olabilmesi için dokuda kan akımı olması gerekmektedir (82). Mikromoleküller tümöre β radyasyon yayarak ve tümör kapiller yatağını tıkayarak tümör dokusunda nekroz meydana getirirler. β radyasyon dokuda ortalama 2,5 mm ilerlemekte olup maksimum katedebileceği mesafe ise 11 mm'dir (78). Ana endikasyonlar, sistemik kemoterapinin başarısız olduğu cerrahi tedavi şansı olmayan HSK ve kolorektal kanser karaciğer metastazlarıdır (12). TAKE'den farklı olarak portal ven trombozu olan hastalarda kullanılabilmesi avantaj sağlamaktadır. Süperselektif TARE veya diğer adıyla "radyasyon segmentektominin" uygun kriterler karşılandığında, küratif tedaviler olan ablasyon ya da cerrahi rezeksiyona alternatif olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (83, 84).

Sistemik Tedavi Yöntemleri

Ekstrahepatik yayılımı olan ve portal ven invazyonu olan ancak karaciğer rezervi korunmuş HSK'li hastalarda, sistemik tedavi seçenekleri tercih edilmektedir (12).

Hedefe Yönelik Tedavi

HSK moleküler patogenezinde Epidermal Growth Faktör Reseptörü sinyal yolağı, Raf/MAP Kinaz yolağı karsinogenezde rol almaktadır. Ayrıca HSK vasküler olarak zengin bir tümör olduğundan Vasküler Endotelyal Growth Faktör üretimi artmıştır. Tedavisinde de bunları hedef alan ajanlar kullanılmaktadır (85).

Sorafenib

Sorafenib, raf kinaz ve Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörünü (VEGFR) hedef alan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Günümüzde sorafenib, cerrahi olarak çıkarılamayan ve metastatik HSK'de en sık kullanılan ajandır. Sorafenibin plaseboya göre anlamlı oranda sağ kalım süresi üzerine olumlu etkisi olduğu yönünde çalışmalar yapılmıştır. Sorafenibin sıklıkla görülen yan etkileri; ishal, kilo kaybı, el ayak sendromu alopesi olarak gözlemlendi (85). Sorafenib ile doksorubisin kombinasyon tedavisinin sadece sorafenib ile karşılaştırıldığı bir çalışmada progresyona kadar geçen süre ve ortalama sağ kalım süresinin kombinasyon kolunda daha uzun saptanmıştır (86).

Lenvatinib

Lenvatinib, VEGFR1-3, Fibroblast Growth Factor Receptor, Platelet Derived Growth Factor Receptor, blokajı yaparak etki gösteren bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sorafenib tedavisini tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak kullanılır. Lenvatinib kullanımının daha fazla hipertansiyon, el ayak sendromu, ishal ve iştahsızlığa yol açtığı gözlenmiştir (85).

Regorafenib

VEGFR 1-3 blokajı yaparak etki gösteren bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sorafenib tedavisi alan hastalarda meydana gelen progresyonda ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (85).

Hormonal Tedavi

Sistemik hormon tedavisinin çeşitli biçimleri denenmiş ve minimal düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir (79). Yapılan çalışmalarda HSK hastalarının 1/3'ünde Östrojen Reseptör (ER) pozitifliği saptanmıştır. Tamoksifen bir ER'nin yarışmalı antagonistidir ve Megastrol Asetat, ER'ni bloke eden bir ajandır. Bazı klinik çalışmalarda bu ajanların kullanımının olumlu etkileri gösterilmiştir, ancak genel olarak sağ kalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilmemiştir (85).

İmmünoterapi

İmmün sistemin çalışma mekanizması organizmaya ait olan ve olmayanı ayırt etme temeline dayanır. Kanser immünoterapisi ise kanser hücrelerini yok etmek amacıyla immün sistemin modülasyonu ile etki göstermektedir. Bunu, immün sistemin tümöral ve normal dokular arasındaki biyokimyasal farklılıkları ayırt etmesini sağlayan özgüllüklerini kullanarak yapar. İmmün sistem hücreleri tümör hücreleri gibi organizmaya ait olmayan hücreleri tanıyan reseptörler taşıdıkları gibi organizmaya ait olan hücreleri de tanıyan reseptörler taşımaktadırlar. Bu sayede, immün yanıtı bu “immün kontrol noktası” olarak adlandırılan inhibitör reseptörler ile kontrol altına alırlar. Bu immün kontrol noktaları, uygun bir ligand ile bağlandıklarında immün yanıtı durdurabilir. Tümör hücreleri de hayatta kalabilmek ve mikroçevrelerindeki immün sistem hücrelerinin saldırılarından korunabilmek için bir takım stratejiler geliştirirler. Bunlardan biri de bu immün sistem hücrelerinin kontrol noktalarını bağlayan ligandlar sentezlemeleridir. Başlıca bilinen immün kontrol noktası reseptörleri; programlanmış hücre ölümü – 1 (PD – 1), Sitotoksik T – Lenfosit İlişkili Antijen – 4 reseptörleridir (87).

HSK hastalarında, tümör hücrelerindeki PD – L1 ekspresyonu artmıştır ve bunun tümör agresifliği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İmmünoterapi, vücudun bu immün reaksiyonlarını baskılayan tümör tarafından eksprese edilen hücre dışı ligandları etkisiz hale getirme temeline dayanmaktadır (88).

Son dönemde birçok solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerin yönetiminde immünoterapinin gelişmesi, HSK tedavisinde de yeni tedavi seçeneklerinin doğmasını sağlamıştır. Özellikle 2017 yılından sonra Nivolumab ve Pembrolizumab tedavi onayı alması ile birlikte, ileri HSK tedavisinde daha fazla seçenek ile yeni bir döneme girmiştir (89).

İmmün Kontrol Nokta İnhibitörleri

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI), antitümör immün tepkisini baskılayan hücre dışı proteinleri bloke eden monoklonal antikordur. Hem tümör hem de bağışıklık sistemi hücreleri bu ligandları salgılamadan sorumludur. Klinik çalışmalarda iki grup ilaç kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, bunlar; Programlanmış Hücre Ölümü – 1 ve Sitotoksik T – Lenfosit İlişkili Antijen – 4 kontrol noktası inhibitörleridir. Şu anda, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), HSK'de kullanım için kontrol noktası inhibitörlerini onayladı ancak hayvan modellerinde daha birçok umut verici belirteç araştırılıyor ve klinik deneylerde yeni ajanlar test ediliyor (90).

Nivolumab

Nivolumab, PD-1'i bloke eden bir insan anti-PD-1 IgG4 monoklonal antikordur. HSK için ikinci basamak tedavi olarak FDA tarafından Eylül 2017'de onay almıştır. Sorafenib ile önceden tedavi edilmiş ileri HSK'li hastalarda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Nivolumabın diğer tedavi modaliteleri ile kombinasyon halinde klinik çalışmalarda araştırılmaları hala devam etmektedir (88–90).

Pembrolizumab

Pembrolizumab, bir diğer anti-PD-1 IgG4 antikordur. KEYNOTE-224 faz II çalışmasında elde edilen sonuçlar neticesinde ikinci basamak tedavi olarak kullanımı için FDA tarafından Kasım 2018'de hızlandırılmış onay verilmiştir. Açık etiketli çok merkezli bir Faz Ib çalışması, pembrolizumabın lenvatinib ile kombinasyonunun umut verici antitümör aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir (91).

Atezolizumab

Atezolizumab, PD-L1'i hedefleyen üretilmiş bir IgG – 1 monoklonal antikorudur (90). Rezeke edilemeyen HSK hastalarında yapılan randomize, faz Ib çalışmasında, atezolizumabın, bir anti-VEGF antikoru olan bevacizumab ile kombine tedavi uygulamasının tek başına atezolizumab tedavisi işe karşılaştırıldığında daha yönetilebilir bir toksisite profili ve daha iyi bir progresyonsuz sağ kalım (PFS) elde edildiği gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın seyrinin kötüleşmesine kadar geçen sürede yaşam kalitesinde de bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (88). Bu sonuçlardan ötürü, atezolizumab/bevacizumab kombinasyonu, daha önce tedavi edilmemiş, rezeke edilemeyen HSK'de FDA'dan birinci basamak tedavi onayı almıştır (89).

2.5. Hepatoselüler Karsinomda Mikrovasküler İnvazyonun ve Diferansiyasyonun Önemi

HSK prognozu çok sayıda faktöre bağlıdır, bu nedenle de çok sayıda evreleme sistemine bulunmaktadır. Tümörün boyutuna, karaciğer dokusu içindeki yerleşim yerine, nodüllerinin sayısına, vasküler invazyonun varlığına ve derecesine, tümörün, diferansiyasyon derecesine, uzak metastazların varlığına veya yokluğuna ve ayrıca karaciğer hasarının derecesine bağlıdır (2 ,3).

Vasküler invazyon; tümör hücrelerinin kan damarlarını istila ederek metastatik süreci başlattıkları intrahepatik yayılma olarak tanımlanmaktadır (4).

Birçok kanser türünde olduğu gibi HSK patogenezinde de spesifik olmayan bir kronik inflamasyon, kanser gelişimini destekleyen bir süreçtir. Tümör kaynaklı neoanjyogenez, proliferasyon ve apoptozun inhibisyonu, mikrovasküler invazyonun asıl kaynağıdır (92). Diğer bir mekanizma ise; bazal membranın hasarı sonrasında tümör hücrelerinin kapiller damar lümenine geçişidir. Bu geçiş sırasında tümör adacıkları endotel hücreleri ile kaplanır ve kapiller lümende mikroemboli oluşur (93).

Vasküler invazyon varlığı hem sağ kalımı hem de nüksü öngören tümörle ilgili en önemli özelliklerden biridir. İnvazyon olan damarın boyutu, invazyon olan damar içindeki hücre sayısı, damar ile tümör nodülü arasındaki mesafe gibi vasküler tutulumun patolojik derecesi nüks ve sağ kalım ile ilişkilidir (74).

Portal ven veya hepatik venin vasküler invazyonu, HSK nüksü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (3). Çünkü, hepatik ven dallarının invazyonu, sistemik metastaza yol açarken; portal ven dallarının invazyonları, tümörün intrahepatik yayılmasına yol açar (94). Yapılan çalışmalar vasküler invazyonun karaciğer transplantasyonundan sonra dahi

tümör rekürrensini en güçlü prediktörlerinden biri olduğunu göstermiştir (95). Bu nedenle vasküler invazyon, HSK hastalarında uzun vadeli sonuçları öngörebilmek için en güçlü klinikopatolojik özellik ve prognostik bir faktör olarak tespit edilmiştir (3,5).

HSK hastalarının çoğunda tanı konulduğunda hastalık orta veya ileri bir aşamadır ve bu nedenle küratif tedavi hastaların yalnızca % 30'una uygulanabilmektedir (3). Ancak R0 rezeksiyonu ile tedavi edilen hastaların bile yarısından fazlasında nüks gelişmektedir. Rezeksiyondan sonraki ilk 2 yıl içinde meydana gelen nükslerin rezidüel mikroskobik hastalık varlığına bağlı olduğu düşünülürken, rezeksiyondan 2 yıl sonra ortaya çıkan nükslerin de – novo metakron HSK'ler olduğu düşünülmektedir (96). HSK'de tümörün yayılımı ve kötü prognoza sebep olması nedeniyle hastalık nüksünün başlıca predikörü, mikrovasküler ve makrovasküler invazyonunun varlığıdır (4).

Eksplant patoloji özellikleri incelendiğinde, tümörün biyolojik davranışının, özellikle mikro ve makrovasküler invazyonun ve diferansiyasyon derecelendirmesi ile doğrudan ilişkisi olduğunu göstermektedir (97). Mikrovasküler invazyon, özellikle, HSK saldırganlığının en önemli belirtecini temsil etmektedir, Iwatsuki ve arkadaşları, mikrovasküler invazyon tespit edildiğinde transplant sonrası 4 kattan fazla artmış nüks riski olduğunu göstermiştir (98).

Vasküler invazyon derecesi de prognoz üzerinde etkilidir. İnvaze edilen damar içindeki malign hücre sayısı, tutulan damarın boyutu, damar duvarına invazyonun varlığı veya yokluğu ve primer lezyondan uzaklık ile arasındaki mesafe gibi vasküler tutulumun derecesini gösteren patolojik özellikler de değerlendirilmesi gereken faktörlerdir. Bunlar patolojik olarak değerlendirilebilecek kriterler olmasına rağmen rezeksiyon sonrası nüks ve hayatta kalma ile ilişkilidir (96, 99).

Makroskopik vasküler invazyon, preoptarif dönemde mevcut radyolojik görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilmektedir (4,100). Portal venin birinci ve ikinci dallarına makrovasküler invazyon, Dinamik Karaciğer BT veya Dinamik Karaciğer MR ile teşhis edilebilirken; portal venin üçüncü veya daha ince dallarındaki küçük periferik alanlardaki mikrovasküler invazyonun radyolojik olarak tespit edilmesi zordur. Mikroskobik vasküler invazyonun varlığı veya yokluğu; ancak cerrahi olarak çıkarılan dokunun patolojik incelemesi sonrasında kesinleştirilebilmektedir (4, 5). Ayrıca yapılan çalışmalarda vasküler invazyonu olmayan hastalarda cerrahi tedavi kriterlerinin

genişletilebileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle tedavi planlaması yapılmadan önce vasküler invazyonu tahmin etmek klinik olarak önemlidir (5).

Lim ve arkadaşları, BT'de görülen tümör kapsül bozulmasının MİVİ ($P < 0.001$) ile korele olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca BT'de sağlam bir kapsülün varlığının MİVİ'nin yokluğu ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (100).

Tümör marjı düz olabilir veya olmayabilir. Tümör marjının görünümüne bağlı olarak Chou ve arkadaşları Dinamik Karaciğer BT'de saptanan düz olmayan tümör sınırlarının, MİVİ'nin histopatolojik varlığı ve yeri ile korele olduğu sonucuna varmıştır. Çalışmalarında, basit nodüler tip, ektranodüler büyüme gösteren basit nodüler tip ve konfluent multinodüler tip olmak üzere üç alt tip tanımlanmıştır. Son iki alt tipin MİVİ'yi öngörmede %81,7 duyarlılık ve %88,1 özgülüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (101).

Chandarana ve arkadaşları hem Dinamik Karaciğer MR hem de patolojik incelemede saptanan tümör multifokalitesinin MİVİ'yi öngörebilecek bir parametre olduğunu tespit etmişlerdir. Dinamik Karaciğer MR'da üç veya daha fazla tümörün ve patolojik incelemede dört veya daha fazla tümörün varlığının MİVİ'nin öngörölmesi için yüksek özgülüğe (sırasıyla %88,2 ve %91,2) sahip olduğunu gösterdi (102).

Makromorfolojik özelliklere dayanan Milan kriterleri, transplantasyonda HSK hastaları için en iyi seçim kriterleri olarak kabul edilmiştir. Çünkü nodüllerin boyutları ve sayısı mikrovasküler invazyon için öngörücü bir unsur olarak kabul edilmektedir (97).

Çapı ≥ 5 cm olan HSK nodülleri, özellikle tümör kapsülleri olmayan lezyonlarda başta olmak üzere, intrahepatik metastaz riskinin yüksek olması ve portal ven invazyon riskinin artması nedeniyle, artmış nüks oranı ile ilişkilidir (103). Tümör boyutu, HSK için cerrahi tedaviden sonra sonucun önemli bir öngörücüsüdür, çünkü tümör boyutu, mikroskobik vasküler invazyonun varlığı için vekil belirteç olarak işlev görür (95).

Mikrovasküler invazyonun preoperatif dönemde tespitinin, cerrahi tedaviye karar verme, cerrahi prosedürü belirlemede ve hastalığın prognozunu öngörmede yardımcı olacağı aşıkardır (4). Bu nedenle, HSK rekürrens riskini belirlemek için vasküler invazyonla ilişkili moleküllerin belirlenmesi, uzun vadeli sonuçları öngörmede çok önemlidir (3). Son dönemde yapılan çalışmalar, KN planlanan hastalarda; benzer bir sağ kalım yararı elde etmek için vasküler invazyonu olmayan hastalarda kriterlerin genişletilebileceğini öne sürmüştür (4).

Mikrovasküler invazyon, yapılacak cerrahi öncesinde tespiti zor olmasına rağmen, geriye dönük bazı çalışmalar mikrovasküler invazyonun bazı laboratuvar tetkikler ve radyolojik değerlendirmeler ile ilişkili olduğunu ve mikrovasküler invazyonu tahmin etmede etkili olduğunu göstermiştir.

HSK'de vasküler invazyonu öngören daha önce belirlenen faktörler şunlardır; tümör boyutu, intrahepatik tümör sayısı, serum AFP seviyesi, fibrozis derecesi, tümör kapsülü varlığı, serum VEGF değeri, anti-HCV antikor ölçümü, serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi, ve serum DCP düzeyi (104).

GGT'nin HSK hastalarının sağ kalımındaki rolü daha önce gösterilmiş ve HSK'nin agresifliğinin bir göstergesi olabileceği tespit edilmiştir. Carr ve arkadaşları buradan yola çıkarak yaptıkları çalışmada, serum GGT seviyelerinin mikroskopik portal ven invazyonu ile yakından ilişkili olabileceğini işaret etmişlerdir (105).

2.5.1. Alfa-fetoprotein (AFP)

AFP ilk olarak 1956'da Bergstrand ve Czar tarafından insan fetüsü serum proteinlerinin elektroforezi sonucunda keşfedilmiştir (106). Abelev ve arkadaşları tarafından 1963 yılında AFP'nin, karaciğer hücreleri tarafından üretilen albümin benzeri yapıya sahip bir glikoprotein olduğu ortaya konulmuştur. Yarı ömrü 4-6 gün olan AFP, 65kDa ağırlığındadır (107). Hamilelik sırasında embriyonik karaciğer hücreleri tarafından üretilir. Gebelik süresince yüksek oranda sentezlenirken, doğumdan sonra üretimi minimum düzeydedir (108). Sağlıklı insanlardaki AFP düzeyi genellikle 20 ng/ml'nin altındadır. AFP düzeyi 400 ng/ml düzeyinin üzerindeki değerlerde HSK açısından anlamlıdır (29). Primer karaciğer kanseri olan hastaların % 60 – 70'inin serumunda bulunur. HSK'de hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve apoptoza karşı oluşan hücre direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109).

Tarama amacıyla tüm dünyada halen rutin olarak en çok kullanılan laboratuvar testi AFP'dir (29). AFP sık kullanılmasına, ucuz olmasına ve kullanımı basit bir kan testi olmasına rağmen, AFP ölçümlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür ve HSK'li hastaların sadece %60 – 70'inde yükselir. AFP seviyeleri, bir hastanın tedavi sonrasında seviyelerin normalleştirilmesinin ardından nüks açısından bireysel olarak izlenmesinde daha çok yararlıdır (13, 44). Han ve arkadaşlarının, HSK tanısı alan hastalarda ayda 50µg/L'yi aşan AFP artışlarının hem vasküler invazyon hem de kötü diferansiye tümör derecesi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (110).

Yapılan çok sayıda çalışmada AFP'nin duyarlılığı %21-64, özgüllüğü %82-93 arasında ölçülmüştür (29). HSK'nin yanı sıra, akut veya kronik hepatitte, sirozda, kolitte, germ hücreli tümörlerde ve intrahepatik kolanjiyokarsinomda, sferositozda, tirozinemide gebelikte da AFP düzeyi yüksekliği tespit edilebilir (29, 109). Bu kanserle ilişkili olmayan AFP yükselmesi, yanlış pozitif sonuçlara ve HSK için gereksiz teşhis çalışmalarına yol açar. Bunun yanında, yine karaciğer sirozu olan ancak HSK olmayan hastaların %11 – 47'sinde non-spesifik AFP artışı olabileceği tespit edilmiştir. Yine de, AFP, HSK sürveyansı için en yaygın olarak çalışılan belirteç olmaya devam etmektedir (109). Yapılan çalışmalarda karaciğer nakli yapılan HSK'li hastalarında, AFP, transplant sonrası sağ kalımın bağımsız bir prediktörü olarak kabul edilmektedir (97).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Klinik Araştırmalar ve Yayın Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 30.11.2021 tarih ve 2021/2758 sayılı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Karaciğer Nakli Enstitüsünde, Mart 2006 – Kasım 2021 tarihleri arasında, HSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan, toplam 461 hastanın verileri, ileriye dönük olarak kaydedilen veri bankasından, geriye dönük olarak taranmıştır.

HSK tanısı konulduğu anda ve karaciğer nakli yapılana kadar geçen sürede, kan AFP düzeyini etkileyecek olan herhangi bir lokal – bölgesel tedavi yöntemi uygulanmış olan (n=76), aynı periyotta kan AFP düzeyi, >8ng/ml üzerinde olan (n=236), karaciğer nakli öncesinde kan AFP düzeyi verisine ulaşamayan (n=7), ve otoliz nedeniyle eksplant patoloji raporunda diferansiyasyon ve mikrovasküler invazyon değerlendirilemeyen (n=2) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

HSK tanısı konulduğu andan karaciğer nakli yapılana kadarki sürede, kan AFP düzeyi normal olan (n=140) hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların, demografik verileri, karaciğer nakli öncesi son laboratuvar parametreleri (nakil öncesi son 1 aylık dönemdeki veriler), Vücut Kitle İndeksi (BMI), Vücut Yüzey Alanı (BSA), CHIL skoru, MELD/PELD skoru, siroz nedenleri, tümör özellikleri (eksplant patoloji raporuna göre), maksimum tümör boyutu (MTB, cm), tümör sayısı (TS), diferansiyasyon derecesi, MİVİ durumu, transplantasyon türü, greft ağırlığının recipient ağırlığına oranı (GRWR) verileri kaydedildi.

Çalışmanın amacına yönelik olarak, kaydedilen laboratuvar parametreleri ve tümör özelliklerinin, kötü diferansiye tümörü ve MİVİ pozitif olan tümörleri saptama gücü analiz edildi.

Diferansiyasyon derecesi açısından, hastalar, kötü ve iyi/orta diferansiye olarak iki gruba ayrıldı. MİVİ açısından, yine hastalar, invazyon olan ve olmayan olarak iki guruba ayrıldı.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Kötü diferansiyasyon ve MİVİ pozitifliği üzerine değişkenlerin etkisinin belirlenmesi için, tek değişkenli ve çok değişkenli, binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli model kullanılırken, değişken seçim yöntemi olarak ileriye doğru seçim yöntemi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin iki durumlu bağımlı değişkenleri kestirmede performanslarının belirlenmesinde ve kesim noktası bulunmasında ROC analizi kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

3.3. Tanımlamalar

Normal AFP Düzeyi

Normal kan AFP düzeyi, hastanemiz laboratuvarında çalışılmakta olan AFP parametresinin normal dağılım aralığı 0 – 8 ng/ml arasındadır. Çalışmamızda normal AFP düzeyi ≤ 8 ng/ml olarak tanımlanmıştır.

Mikrovasküler İnvazyon

Mikrovasküler invazyon, eksplant patoloji raporuna göre tümör hücreleri damar içerisinde saptanması olarak tanımlandı. Mikroskopik olarak portal ven, hepatik arter, hepatik ven, safra kanalı ve non-spesifik anjiolenfatik invazyon görülmesi, mikrovasküler invazyon olarak tanımlandı.

Diferansiyasyon

Diferansiyasyon derecesi, WHO derecelendirme sistemine göre tanımlandı (111). Çalışma grubundaki hastalar, diferansiyasyon açısından, kötü diferansiye olanlar ile iyi/orta diferansiye olanlar olarak iki grupta incelendi.

Lokal-Bölgesel Tedaviler

Lokal-bölgesel tedavi öyküsü olan hastalar, cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, bland embolizasyon, TAKE ve TARE tedavi seçeneklerinden herhangi birisi veya kombinasyonu uygulanmış olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

HSK için Karaciğer Nakli

HSK için karaciğer naklinde hasta seçim kriterlerimiz ve cerrahi yöntem daha önceki makalelerimizde tanımlanmıştır (70, 77, 112).

İmmünosüpresif tedavi protokolü ve Postoperatif izlem

HSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalardaki karaciğer nakli sonrası immünsüpresyon tedavi protokolümüz ve postoperatif izlem protokolümüz daha önceki makalelerimizde tariflenmiştir (112–114).



4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Çalışmaya dahil edilen, karaciğer nakli öncesindeki kan AFP düzeyi normal olan 140 hastanın, 124'ü (%88,6) erkek, medyan yaşı 56 (8 – 75 yıl), altta yatan kronik karaciğer hastalığı 101'inde (%72,1) viral hepatitlerdi ve 39'u (%27,9) CHILD sınıf C sirozdu. Hastaların, medyan MELD/PELD skoru 13 (6 – 41) ve medyan AFP düzeyi 3,95 (0,3 – 7,9 ng/ml) idi. Medyan MTB 2,5 cm (0,1 – 16) ve medyan tümör sayısı 1 (1-11) idi. Demografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Tümör Özellikleri

Parametreler	n (%)
Yaş, ortalanca, yıl (min-max)	53,7 (8 – 75)
Cinsiyet, Kadın	16 (11,4)
Erkek	124 (88,6)
Child – Turcotte – Pugh Skoru	
A	35 (25)
B	66 (47,2)
C	39 (27,8)
MELD / PELD skoru, n (%)	
≤14	84 (60)
>14	56 (40)
Etiyolojik Nedenler, n (%)	
Viral Hepatitler	
HBV	71 (51)
HBV + HDV	18 (12,8)
HCV	12 (8,5)
Kriptojenik	27 (19,3)
Diğer Nedenler	
Budd – Chari	4 (2,8)
Etanol	4 (2,8)
NASH	1 (0,7)
Hepatopulmoner Sendrom	1 (0,7)
Fibrolameller HSK	1 (0,7)
Otoimmün	1 (0,7)
Karaciğer Nakli, n (%)	
Canlı Vericili	133 (95)
Kadaverik	7 (5)

Tümör Differansiyasyonu, n (%)	
İyi – Orta Diferansiye	127 (90,7)
Kötü Diferansiye	13 (9,3)
Mikrovasküler İnvazyon, n (%)	
Var	40 (28,6)
Yok	100 (71,4)
Maksimum Tümör Boyutu (cm), Ortanca (min-max)	2,5 (0,1-16)
Tümör Sayısı, ortanca (min-max)	1 (1-11)
Milan Kriterleri, n (%)	
İçinde	91 (65)
Dışında	49 (45)
Malatya Kriterleri, n (%)	
İçinde	106 (75,7)
Dışında	34 (24,3)

4.2. MİVİ pozitifliği – Kötü diferansiyasyon ve Post-transplant Rekürrens

Çalışmamızda, AFP düzeyi normal olan HSK'lı hastalarda, mikrovasküler invazyon pozitifliği %28,6 (n=40) ve kötü diferansiyasyon olması %9,3 (n=13) olarak bulunmuştur. Yine bu hasta grubunda karaciğer nakli sonrası HSK rekürrens oranı %12,1 (n=17) olarak bulunmuştur. Rekürrens olanların %53'ünde (n=9), rekürrens tanısı konulduğunda AFP düzeyi halen normal iken %47'sinde (n=7) AFP düzeyi yükselmişti. Sadece hepatik rekürrens 5 hastada (%29,4), sadece ekstrahepatik rekürrens 7 hastada (%41,2) ve hem hepatik hem de ekstrahepatik rekürrens 5 hastada (%29,4) saptanmıştır. En sık ekstrahepatik rekürrens alanı 6 hastada, akciğer olarak tespit edilmiştir.

4.3. MİVİ için Bağımsız Risk Faktörleri

Çalışmamızın birincil amacı olan, AFP dışındaki, laboratuvar parametreleri ve tümör özellikleri değişkenlerinin, MİVİ pozitifliği ve kötü diferansiyasyon üzerine olan etkilerini araştırmak için hastalar MİVİ pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı, daha sonra kötü diferansiye ve iyi/orta diferansiye olarak iki gruba ayrıldı.

İlk aşamada, tüm değişkenlerin MİVİ pozitifliği üzerine etkisini araştırmak için tek değişkenli analiz yapıldı. MTB, TS, WBC, Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet, AST, ALT ve CRP parametreleri tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan bu değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Çok değişkenli modelde, değişken seçim yöntemi olarak, ileriye doğru

değişken seçim yöntemi kullanıldı ve analiz sonucunda, MiVi pozitifliği için MTD ve TS bağımsız risk faktörü olarak saptandı. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. MiVi Pozitifliği Üzerine Etki Eden Parametrelerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi

Parametreler	Univariate			Multivariate		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Yaş	0,990	0,960-1,021	0,530			
BMI	0,975	0,896-1,062	0,567			
BSA	1,117	0,187-6,688	0,903			
MELD	0,965	0,903-1,031	0,288			
MTB	1,657	1,366-2,009	<0,001	1,492	1,230-1,810	<0,001
TS	1,551	1,292-1,862	<0,001	1,417	1,134-1,771	0,002
GRWR	0,362	0,07-1,863	0,224			
WBC	1,156	1,037-1,289	0,009			
Hemoglobin	1,082	0,929-1,260	0,310			
Hemotokrit	1,033	0,979-1,090	0,238			
RBC	1,057	0,791-1,411	0,709			
RDW	1,063	0,943-1,198	0,317			
Nötrofil	1,164	1,028-1,317	0,016			
Lenfosit	1,897	1,195-3,010	0,007			
Bazofil	0,051	0,000-814,362	0,547			
Eozinofil	0,196	0,008-4,998	0,324			
Monosit	1,783	0,762-4,170	0,182			
MCV	1,002	0,974-1,032	0,871			
MCH	0,321	0,894-1,062	0,560			
MCHC	0,868	0,714-1,055	0,154			
NLR	0,150	0,878-1,151	0,940			
Platelet	1,006	1,002-1,011	0,003			
MPV	0,813	0,645-1,025	0,080			
PDW	1,133	0,985-1,304	0,081			
PLR	1,004	0,998-1,010	0,150			
INR	1,027	0,399-2,642	0,956			
PCT	54,545	0,886-3358,062	0,057			
BUN	0,990	0,961-1,021	0,527			
Kreatin	0,388	0,067-2,236	0,290			
Sodyum	1,038	0,962-1,119	0,337			
Potasyum	0,568	0,275-1,170	0,125			
Kalsiyum	0,878	0,512-1,505	0,635			
Klor	1,005	0,963-1,048	0,825			
AST	1,009	1,002-1,017	0,015			
ALT	1,006	1,000-1,013	0,044			
ALP	1,004	0,999-1,008	0,093			
GGT	1,003	0,999-1,006	0,111			
D. Bil.	1,019	0,847-1,226	0,842			
T. Bil.	0,977	0,865-1,103	0,707			
Glukoz	0,996	0,991-1,002	0,201			
Total Kolesterol	1,006	0,997-1,015	0,198			
HDL Kolesterol	0,994	0,965-1,025	0,719			
LDL Kolesterol	1,010	0,999-1,022	0,078			
VLDL Kolesterol	1,015	0,974-1,058	0,476			
Trigliserid	1,002	0,994-1,011	0,628			
LDH	1,001	0,998-1,004	0,397			
Albumin	0,790	0,458-1,364	0,397			
T. Protein	0,704	0,483-1,026	0,068			
CRP	1,099	1,017-1,187	0,017			

Daha sonra, bu iki risk faktörünü rakamsal olarak kategorize edebilmek için, yapılan ROC analizinde, MİVİ pozitifliği için en uygun kesik değeri, MTB>4,5cm (%90 spesifite ve %62,5 sensitivite, AUC=0,827, $p<0,001$) ve TS>5 (%98 spesifite ve %40 sensitivite, AUC=0,714, $p=0,001$) olarak bulunmuştur. Bu sonucu doğrulamak adına, TS ve MTB'ye göre MİVİ pozitifliği oranları analiz edildiğinde, TS=1 olanlarda MİVİ pozitifliği %18,3 iken, TS>5 olanlarda %88,9'a yükselmekte ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Benzer bir şekilde, MTB<3cm olanlarda MİVİ pozitifliği %13,2 iken, MTB>5cm olanlarda bu oran %78,6'ya çıkmaktadır ($p<0,001$).

4.4. Kötü diferansiyasyon için Bağımsız Risk Faktörleri

İkinci aşamada ise, tüm değişkenlerin kötü diferansiyasyon üzerine olan etkisini araştırmak için yapılan tek değişkenli analizde, TS, nötrofil sayısı, MPV ve kreatin değişkenleri, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan bu değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Çok değişkenli modelde, değişken seçim yöntemi olarak, ileriye doğru değişken seçim yöntemi kullanıldı ve analiz sonucunda, kötü diferansiyasyon için TS ve MPV değişkenleri, bağımsız risk faktörü olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kötü Diferansiasyon Üzerine Etki Eden Parametrelerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi

Parametre	Univariate			Multivariate		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Yaş	1,003	0,924-1,003	0,072			
BMI	0,999	0,878-1,137	0,984			
BSA	0,675	0,047-9,641	0,772			
MELD	0,968	0,871-1,076	0,545			
MTB	1,141	0,990-1,314	0,068			
TS	1,312	1,121-1,536	0,001	1,274	1,082-1500	0,004
GRWR	0,150	0,007-3,078	0,219			
WBC	1,117	0,986-1,265	0,081			
Hemoglobin	0,987	0,787-1,238	0,911			
Hemotokrit	0,994	0,915-1,081	0,894			
RBC	0,860	0,482-1,534	0,610			
RDW	1,126	0,950-1,334	0,170			
Nötrofil	1,157	1,001-1,338	0,049			
Lenfosit	0,967	0,467-2,003	0,929			
Bazofil	0,022	0,000-149963,904	0,634			
Eozinofil	10,226	0,380-275,216	0,166			
Monosit	1,554	0,516-4,681	0,433			
MCV	1,013	0,963-1,066	0,620			
MCH	1,033	0,899-1,187	0,650			
MCHC	1,121	0,781-1,611	0,535			
NLR	1,138	0,963-1,346	0,129			
Platelet	1,004	0,999-1,009	0,138			
MPV	0,552	0,355-0,859	0,008	0,579	0,363-0,923	0,022
PDW	1,169	0,925-1,476	0,191			
PLR	1,005	0,997-1,014	0,226			
INR	1,495	0,410-5,449	0,543			
PCT	1,798	0,003-1056,0	0,857			
BUN	0,955	0,878-1,039	0,284			
Kreatin	0,007	0,000-0,511	0,023			
Sodyum	0,992	0,896-1,099	0,881			
Potasyum	0,449	0,144-1,397	0,167			
Kalsiyum	0,547	0,223-1,343	0,188			
Klor	1,004	0,940-1,073	0,895			
AST	1,002	0,999-1,006	0,210			
ALT	1,002	1,000-1,004	0,099			
ALP	0,999	0,991-1,006	0,734			
GGT	0,999	0,993-1,005	0,710			
D. Bil.	1,111	0,902-1,369	0,323			
T. Bil.	1,081	0,954-1,225	0,223			
Glukoz	0,995	0,986-1,005	0,364			
Total Kolesterol	0,994	0,979-1,010	0,456			
HDL Kolesterol	0,994	0,947-1,043	0,798			
LDL Kolesterol	0,990	0,968-1,013	0,401			
VLDL Kolesterol	0,965	0,879-1,060	0,457			
Trigliserid	0,994	0,975-1,013	0,510			
LDH	1,000	0,996-1,005	0,943			
Albümin	0,377	0,137-1,037	0,059			
T. Protein	0,818	0,495-1,351	0,432			
CRP	1,033	0,997-1,070	0,070			

Daha sonra, bu iki risk faktörünü rakamsal olarak kategorize edebilmek için, yapılan ROC analizinde, kötü diferansiyasyon için, en uygun kesik değeri, $MPV \leq 8,6$ (%75,8 spesifite ve %69,2 sensitivite, $AUC=0,749$, $p=0,0013$) ve $TS > 4$ (%87,4 spesifite ve %53,9 sensitivite, $AUC=0,718$, $p=0,0113$) olarak bulunmuştur. Bu sonucu doğrulamak

adına, TS ve MPV'ye göre kötü diferansiyasyon oranları analiz edildiğinde, TS=1 olanlarda kötü diferansiyasyon oranı %4,9 iken, TS>5 olanlarda %33,3'e yükselmekte ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). Benzer bir şekilde, MPV>8,6 olanlarda, kötü diferansiyasyon oranı %4,1 iken, MPV≤8,6 olanlarda bu oran %23,1'e çıkmaktadır (p=0,002) (Tablo 44 ve 4.5).

Tablo 4.4. Tümör Sayısı ve MPV Değişkenlerine Göre Kötü Diferansiyasyon Oranları

Kötü diferansiasyon			
Tümör sayısı	#	%	p
1 (n=82)	4/82	4.9	0,002
2 – 5 (n=40)	3/40	7.5	
>5 (n=18)	6/18	33.3	
MPV			0,002
> 8.6 (n=98)	4/98	4.1	
≤ 8.6 (n=39)	9/39	23.1	

Tablo 4.5. Tümör Sayısı ve MTB'ye Göre MİVİ Pozitifliği Oranları

MİVİ pozitif			
Tümör sayısı	#	%	p
1 (n=82)	15/82	18.3	<0,001
2 – 5 (n=40)	9/40	22.5	
>5 (n=18)	16/18	88.9	
MTB, cm			<0,001
<3 (n=76)	10/76	13.2	
3 – 5 (n=36)	8/36	22.2	
>5 (n=28)	22/28	78.6	

5. TARTIŞMA

Serum AFP düzeyi, HSK tanısında, en sık kullanılan tümör belirteçidir ancak, ileri evre HSK'li hastalarda bile %15 – 30 oranında normal olarak bildirilmektedir (115). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %41,9 olarak saptanmıştır (116). AFP negatif veya normal AFP tanımı, literatürdeki çalışmalarda, değişkenlik göstermekte ve genel olarak 20ng/ml altındaki değerler, normal veya negatif olarak kabul edilmektedir. Mevcut çalışmamızda, normal AFP'li hastalar, laboratuvar ölçümleri normal sınırlarda olan hastalardır (0 – 8 ng/ml) ve normal AFP insidansı çalışmamızda, 140/461 (%30,3) olarak saptanmıştır. Bu sonuç, karaciğer nakli gibi spesifik bir hasta grubu verilerinden elde edilmesine karşın, literatürde bildirilen görülme sıklığına benzerdir.

Çalışmamızın özgün sonuçlarından birisi, karaciğer nakli hasta grubunda, normal AFP'li hastaların demografik ve tümöral özelliklerinin, literatüre kazandırılmasıdır. Bu izole hasta grubunda MİVİ pozitifliği %28,6, kötü diferansiyasyon oranı %9,3, nakil sonrası rekürrens oranı ise %12,1 olarak bulunmuştur ve bu veriler literatürde tam karşılığı olmayan özgün verilerdir.

AFP düzeyi normal olan hastalarda, karaciğer nakli sonrası rekürrens geliştiğinde, kan AFP düzeyleri halen normal olan hasta oranı %53 iken, ancak %47'sinde AFP düzeyi yükselerek, rekürrens tanısı koymada yardımcı olmuştur. Nakil öncesi AFP üretmeyen HSK'lerin, KN sonrası rekürrens geliştiğinde, AFP üretmeye başlaması, daha önce tanımlanmış olan intratümöral heterojenite ve klonlar şeklinde tümör evrimleşmesi kavramını destekleyen bir bulgudur (117) ve bunun muhtemel bir açıklaması, nakil sonrası immünsüpresyon etkisine bağlı, AFP üreten tümör klonlarının çoğalmış olması ihtimalidir. İntratümöral heterojenite, aynı tümör içinde farklı morfoloji ve diferansiyasyonda tümör klonları olarak bilir ve bu yüzden HSK için rutin biyopsi önerilmez. Çünkü biyopsi alınan tümör bölgesi, tüm tümörün özelliğini temsil etmez (117). Bu konu üzerine ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, çalışmamızda post-transplant medyan rekürrens gelişme zamanı 13 ay olarak bulunmuş ve en sık ekstrahepatik rekürrens alanı akciğer olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki bir diğer özgün bulgu, çoklu değişkenli analiz sonucunda, MTB>4,5 cm ve TS>5 olmasının MİVİ pozitifliği açısından bağımsız risk faktörü olmasıdır. Tümör çapı arttıkça, MİVİ pozitifliği saptanması ve kötü diferansiyasyon

görölme sıklığının artması daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (95). HSK'li hastalarda, tümör sayısının artmasının da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Hatta birçok, HSK için karaciğer nakli kriterinde, MTB ve tümör sayısı, hasta seçim kriteri olarak kullanılmaktadır (118–120) Bu iki parametrenin, kötü prognoz ile ilişkisinin muhtemel bir açıklaması da, çalışmamızın sonucunda saptamış olduğumuz, MİVİ pozitifliğinin bağımsız risk faktörü olmalarıdır.

Çalışmamızın bir diğer özgün bulgusu, çoklu değişkenli analiz sonucunda, $TS > 4$ ve $MPV \leq 8.6$ olması, kötü diferansiyasyon için bağımsız bir risk faktörü olmasıdır. Tümör sayısındaki artış ile kötü prognozu ilişkisi daha önceden bilinen bir bulgu iken, çalışmamızın sonucunda bu ilişkinin muhtemel bir açıklaması saptanmış oldu. Tümör sayısının artması hem MİVİ pozitifliği, hem de kötü diferansiyasyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu için, kötü prognozla ilişkilidir.

Mean Platelet Volume (MPV) ise, platelet boyutu ve aktivitesini gösteren bir parametredir ve tam kan sayımı analizi sırasında rutin olarak ölçülür. Yapılan çalışmalar MPV'nin malign hastalarda sağ kalım sonuçlarını öngörebilen bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir (121). Bu bağlamda, düşük MPV, potansiyel olarak tümör büyümesini teşvik eden sitokinlerini zaten salgılamış olan degranüle edilmiş "tükenmiş" trombositleri yansıtabilir ve bu nedenle kanser hastalarında daha kötü bir sonuçla ilişkilendirilebilir (122). Zang AB ve ark yapmış olduğu bir çalışmada, HSK nedeniyle KN yapılmış olan hastalar medyan MPV değerine göre (11.3 fL) düşük ve yüksek MPV olarak iki gruba ayrıldığında, düşük MPV'li grupta, PVT pozitifliği, TS'nin > 3 , MTB'nin > 5 cm olma oranları anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, düşük MPV'li grupta, kötü diferansiyasyon oranı da yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bununla birlikte çok değişkenli analizde düşük MPV tümör rekürrensi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur. HSK'li hastalarda MPV seviyeleri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikar olmakla birlikte, mevcut çalışmamızda da düşük MPV (≤ 8.6 fL) kötü diferansiyasyon için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (121).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, geriye dönük olarak tasarlanmış olması, dahil edilen hasta sayısının nispeten az olması ve sadece karaciğer nakli olmuş olan, spesifik bir hasta grubunu içermesidir. Ancak veriler, prospektif olarak kaydedilen veri bankasından alınmış ve tümör özellikleri de total hepatektomi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda ölçülen mutlak parametrelerdir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, nakil öncesi serum AFP düzeyleri tamamen normal olan hastalarda, tümör sayısı >4 olması hem MİVİ hem de kötü diferansiyasyonun tahmininde bağımsız bir risk faktörü iken, MTB $>4,6$ cm olması, MİVİ pozitifliği için, MPV $\leq 8,6$ fL olması ise kötü diferansiyasyon için bağımsız bir risk faktörüdür. HSK için karaciğer nakli konusunda karar verme ve nakil sonrası prognozun tayininde, bu parametreler klinisyenlere yardımcı olabilir.

Bir diğer önemli sonuç ise, nakil öncesi serum AFP düzeyi normal olan hastalarda, post-transplant rekürrens geliştiğinde, hastaların yarıdan fazlasında (%53), serum AFP düzeyinin halen normal olarak saptanabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Globobcan. Liver [Internet]. World Health Organisation International Agency for Research on Cancer. 2020. p. 1,2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
2. Carr BI. Review of therapies for intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma, not suitable for curative therapies: a rapidly changing landscape. *Hepatoma Res* [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2021 Sep 5];5. Available from: </pmc/articles/PMC6398440/>
3. Menyhárt O, Nagy Á, Gyórfy B. Determining consistent prognostic biomarkers of overall survival and vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *R Soc Open Sci* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Nov 8];5(12). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rsos.181006>
4. Mínguez B, Hoshida Y, Villanueva A, Toffanin S, Cabellos L, Thung S, et al. Gene-expression signature of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011 Dec 1;55(6):1325–31.
5. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Nagahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Aug 1;34(8):900–5.
6. Shinkawa H, Tanaka S, Kabata D, Takemura S, Amano R, Kimura K, et al. The Prognostic Impact of Tumor Differentiation on Recurrence and Survival after Resection of Hepatocellular Carcinoma Is Dependent on Tumor Size. *Liver Cancer* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 27];10(5):461–72. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/517992>
7. Seino S, Tsuchiya A, Watanabe Y, Kawata Y, Kojima Y, Ikarashi S, et al. Clinical outcome of hepatocellular carcinoma can be predicted by the expression of hepatic progenitor cell markers and serum tumour markers. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Apr 24 [cited 2021 Sep 5];9(31):21844. Available from: </pmc/articles/PMC5955154/>
8. Petrick JL, McGlynn KA. The Changing Epidemiology of Primary Liver Cancer. *Curr Epidemiol Reports* 2019 62 [Internet]. 2019 May 3 [cited 2021 Sep 5];6(2):104–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40471-019-00188-3>

9. Masuda T, Beppu T, Okabe H, Nitta H, Imai K, Hayashi H, et al. Predictive factors of pathological vascular invasion in hepatocellular carcinoma within 3 cm and three nodules without radiological vascular invasion. *Hepatol Res* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Sep 5];46(10):985–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hepr.12637>
10. Yang Y, Fan W, Gu T, Yu L, Chen H, Lv Y, et al. Radiomic Features of Multi-ROI and Multi-Phase MRI for the Prediction of Microvascular Invasion in Solitary Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 Oct 7;11:4140.
11. Qi LN, Ma L, Wu FX, Chen YY, Xing WT, Jiang ZJ, et al. S100P as a novel biomarker of microvascular invasion and portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Nov 27];15(1):114–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-020-10130-1>
12. Cheng EY, Zarrinpar A, Geller DA, Goss JA, Busuttil RW. Liver. In: Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1264–301.
13. Dudeja V, Fong Y. The Liver. In: Townsend CM, Beauchamp DR, Ever MB, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1418–78.
14. Guyton AC, Hall JE, editors. The Liver as an Organ. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Philadelphia; 2016. p. 881–5.
15. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver — guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016 141 [Internet]. 2016 Dec 7 [cited 2021 Sep 5];14(1):55–66. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2016.168>
16. Casotti V, D'Antiga L. Basic Principles of Liver Physiology. *Pediatr Hepatol Liver Transplant* [Internet]. 2019 Apr 29 [cited 2021 Sep 5];21–39. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-96400-3_2
17. Sert ZÖ, Ölmez A. Karaciğerin Benign Tümörleri. *Türkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2018;11(1):1–9.

18. Berkeşoğlu M. Malign Primer Karaciğer Tümörleri - Kolanjiyoselüler Kanseri ve Diğer Malign Tümörler. *Türkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2018;11(1):15–27.
19. Lauterio A, Carlis R De, Centonze L, Buscemi V, Incarbone N, Vella I, et al. Current Surgical Management of Peri-Hilar and Intra-Hepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 3657 [Internet]. 2021 Jul 21 [cited 2021 Sep 24];13(15):3657. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/15/3657/htm>
20. Kim Y, Moris DP, Zhang X-F, Bagante F, Spolverato G, Schmidt C, et al. Evaluation of the 8th edition American Joint Commission on Cancer (AJCC) staging system for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Sep 28]; 116(6):643–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.24720>
21. Robles R, Marín C, Pastor P, Ramírez P, Sanchez-Bueno F, Pons JA, et al. Liver Transplantation for Klatskin's Tumor: Contraindicated, Palliative, or Indicated? *Transplant Proc*. 2007 Sep 1;39(7):2293–4.
22. Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, Senzer N, Levy M, Husberg BS, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg*. 1993 Dec 1;166(6):768–72.
23. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Liver Transplantation for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2004 Jun 11 [cited 2021 Sep 28];24(02):201–7. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2004-828896>
24. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver Transplantation with Neoadjuvant Chemoradiation is More Effective than Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2005 Sep [cited 2021 Sep 28];242(3):451. Available from: <http://pmc/articles/PMC1357753/>
25. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Sep 28];64(4):1178–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28744>

26. Globobcan. Turkey [Internet]. World Health Organisation International Agency for Research on Cancer. 2020. p. 1,2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
27. Carr BI. Introduction to hepatocellular carcinoma: A tale of two diseases. *Underst Liver Cancer*. 2014;1–16.
28. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Sep 26];68(2):723–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29913>
29. Yaraş S. Hepatoselüler Karsinom. *Türkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2018;11(1):10–4.
30. C M, L G, T O, G D. Surgical treatment results of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver in southern Chile: case series with follow-up. *ANZ J Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Sep 26];90(1–2):92–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566295/>
31. White DL, Kanwal F, Jiao L, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 26];3–24. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-34214-6_1
32. Zhu J, Jiang F, Ni H-B, Xiao M-B, Chen B-Y, Ni W-K, et al. Combined analysis of serum γ -glutamyl transferase isoenzyme II, α -L-fucosidase and α -fetoprotein detected using a commercial kit in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Sep 5];5(1):89–94. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2012.783/abstract>
33. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratzu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Nov 10];64(6):1388–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/>

34. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Nov 10];67(1):328–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29367>
35. UYANIKOĞLU A. Siroz etiyoijisinde steatohepatitin yeri nedir? *Akad Gastroenteroloji Derg* [Internet]. 2019 Apr 29 [cited 2021 Oct 3];19(1):17–20. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/agd/723285>
36. Hayes CN, Zhang P, Chayama K. The Role of Lipids in Hepatocellular Carcinoma. *Exon Publ* [Internet]. 2019 Oct 9 [cited 2021 Oct 30];95–110. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/206/396>
37. DQ H, HB E-S, R L. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Sep 26]; 18(4):223–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349658/>
38. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 1610 [Internet]. 2019 Aug 22 [cited 2021 Sep 26];16(10):589–604. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0186-y>
39. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, et al. Population-Attributable Fractions of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Sep 28];108(8):1314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105976/>
40. Yılmaz Y. ALKOLE BAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI [Internet]. [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.profdryusufyilmaz.com/tr/article/desc/48598/alkole-bagli-karaciger-hastaligi-8185.html>
41. Zhou J, Sun H-C, Wang Z, Cong W-M, Wang J-H, Zeng M-S, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer in China (2017 Edition). *Liver Cancer* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Sep 14];7(3):235–60. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/488035>

42. Tok Umay S, Apaydın FD. Primer Karaciğer Tümörlerinde Radyoloji Görüntüleme : Malign Karaciğer Tümörleri. *Türkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2018;11(1):54–8.
43. Balaceanu LA. Biomarkers vs imaging in the early detection of hepatocellular carcinoma and prognosis. *World J Clin Cases* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Sep 5];7(12):1367. Available from: [/pmc/articles/PMC6656675/](#)
44. Carr BI. Clinical disease evaluation. *Underst Liver Cancer*. 2014;17–23.
45. Lee S, Kim SH, Lee JE, Sinn DH, Park CK. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017 Sep 1;67(3):526–34.
46. Joo I, Lee JM. Recent Advances in the Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Value of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI. *Liver Cancer* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Sep 15];5(1):67–87. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/367750>
47. Wang G, Jian W, Cen X, Zhang L, Guo H, Liu Z, et al. Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma Based on Preoperative Diffusion-Weighted MR Using Deep Learning. *Acad Radiol*. 2020 Dec 7;
48. Zhou W, Jian W, Cen X, Zhang L, Guo H, Liu Z, et al. Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma Based on Contrast-Enhanced MR and 3D Convolutional Neural Networks. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2021 Sep 18];11:1. Available from: [/pmc/articles/PMC8040801/](#)
49. Peng J, Zhang J, Zhang Q, Xu Y, Zhou J, Liu L. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Diagnostic Interv Radiol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Sep 18];24(3):121. Available from: [/pmc/articles/PMC5951199/](#)
50. Yamashita Y, Shirabe K, Aishima S, Maehara Y. Predictors of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Sep 18];33(5):655–60. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/438475>

51. Cheung TT, Chan SC, Ho CL, Chok KSH, Chan ACY, Sharr WW, et al. Can positron emission tomography with the dual tracers [11C]acetate and [18F]fludeoxyglucose predict microvascular invasion in hepatocellular carcinoma? *Liver Transplant* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2021 Sep 18];17(10):1218–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.22362>
52. Kornberg A, Freesmeyer M, Bärthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, et al. 18F-FDG-Uptake of Hepatocellular Carcinoma on PET Predicts Microvascular Tumor Invasion in Liver Transplant Patients. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2021 Sep 18]; 9(3):592–600. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2008.02516.x>
53. Picchio M, Castellucci P. Clinical Indications of 11C-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Relapse. *Theranostics* [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 3];2(3):313. Available from: [/pmc/articles/PMC3311232/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23311232/)
54. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsap P. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Oct 2];17(7):3569–73. Available from: http://journal.waocp.org/article_32556.html
55. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10127):1301–14. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/322267682>
56. Balachandrakumar VK, Jabbar NF, White D, Stern N. Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Liver Cancers* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 5];67–82. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-92216-4_6
57. Tokumitsu Y, Nagano H. Current HCC Staging Systems: Their Uses and Limitations. *Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 5];425–42. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-34214-6_28

58. Acharya G, Kaushik RM, Gupta R, Kaushik R. Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India. *Inflamm Intest Dis* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 3];5(1):1–10. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/503921>
59. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Sep [cited 2021 Oct 3];0(0). Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508521034697/fulltext>
60. Çakaloğlu Y. Hepatoselüler Karsinomada Tanı Evreleme ve Tedavi: 2018 “AASLD Practice Guidance” [Internet]. *Türk Karaciğer Vakfı*. 2018 [cited 2021 Oct 10]. p. 108–28. Available from: <http://karacigerim.tkcvt.org/index.php/sayi-07/8-07/22-hsk-tani-evreleme-tedavi-2018-aasld>
61. Ahmad J, Lau. Clinical applications of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in hepatic medicine. *Hepatic Med Evid Res*. 2013 Feb;1.
62. M K, H C, S H, Y O, H O, T S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* [Internet]. 2004 Dec [cited 2021 Oct 3];40(6):1396–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15565571/>
63. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, Cho CS, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol*. 2018 Mar 15;117(4):644–50.
64. Lu W ping, Tang H wen, Yang Z yu, Jiang K, Chen Y liang, Lu S chun. A proposed modification for the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system: Adding bile duct tumor thrombus status in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2020 Oct 1;220(4):965–71.
65. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2008 Mar 17 [cited 2021 Sep 5];19(03):329–38. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2007-1007122>

66. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–56.
67. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. The 2022 update. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Nov 19 [cited 2021 Nov 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34801630>
68. Richani M, Kolly P, Knoepfli M, Herrmann E, Zweifel M, von Tengg-Kobligk H, et al. Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm. *Ann Hepatol*. 2016 Jan 1;15(1):82–90.
69. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Apr 1;150(4):835–53.
70. Karakaş S, İnce V, Elkiran ET, Yılmaz S. Hepatoselüler Karsinomada Cerrahi ve Transplantasyonun Yeri. *Türkiye Klin Hepato-Pankreato Biliyer Sist Kanseri*. 2021;1:23–31.
71. Canbaz H. Primer Karaciğer Tümörlerinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2018;11(1):59–67.
72. Lubezky N, Goykhman Y, Nakache R, Nachmany I. Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 5];467–75. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-34214-6_31
73. Miyagawa S, Makuuchi M, Seiji K, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg*. 1995;169(6):589–94.
74. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg*. 1995 Jun 1;169(6):589–94.
75. Kayaalp C, Tolan HK, Caglikulekci M. “PERISH” flowchart for selection of the patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res Publ by Wolters Kluwer* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2021 Oct 2];1(3):165–70. Available from: <https://hrjournal.net/article/view/1170>

76. Györi G, Clavien P-A, Lesurtel M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 5];477–88. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-34214-6_32
77. Ince V, Akbulut S, Otan E, Ersan V, Karakas S, Sahin TT, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Malatya Experience and Proposals for Expanded Criteria. 2019 [cited 2021 Nov 27]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00424-w>
78. Kara E, Esen K. Primer Karaciğer Tümörleri Palyatif Tedavi Yöntemleri- Girişimsel Radyoloji. *Türkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2018;11(1):68–74.
79. Carr BI. Management of hepatocellular carcinoma. *Underst Liver Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 5];25–44. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-910315-02-6_3
80. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):514–24.
81. Kim K-W, Bae S-K, Lee O-H, Bae M-H, Lee M-J, Park BC. Insulin-like Growth Factor II Induced by Hypoxia May Contribute to Angiogenesis of Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res*. 1998;58(2).
82. Mosconi C, Cappelli A, Pettinato C, Golfieri R. Radioembolization with Yttrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: Role and perspectives. *World J Hepatol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 12];7(5):738. Available from: [/pmc/articles/PMC4404379/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264404379/)
83. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Sep 12];252(6):903–12. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2010/12000/A_Randomized_Trial_Comparing_Radiofrequency.3.aspx

84. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: Multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Sep 12];60(1):192–201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.27057>
85. Köşeci T, Nayır E, Arıcan A. Primer Karaciğer Tümörlerinde Onkolojik Tedavi. *Türkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2018;11(1):75–80.
86. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin Plus Sorafenib vs Doxorubicin Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Trial. *JAMA* [Internet]. 2010 Nov 17 [cited 2021 Sep 12];304(19):2154–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/186918>
87. Kahveci K, Türkoğlu Laçın M, Yazar S. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri Ctl-4 ve Pd-1/Pd-l1'in İmmünoterapideki Yeri. *J Grad Sch Nat Appl Sci Mehmet Akif Ersoy Univ* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 22];10(2):210–8. Available from: <http://dergipark.gov.tr/makufebedhttps://doi.org/10.29048/makufebed.569375>
88. Kule C, Charalampakis N, Tsakatikas S, Vailas M, Moris D, Gkotsis E, et al. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: A 2021 Update. *Cancers* 2020, Vol 12, Page 2859 [Internet]. 2020 Oct 4 [cited 2021 Sep 13];12(10):2859. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/2859/htm>
89. Zhang L, Ding J, Li HY, Wang ZH, Wu J. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma, where are we? *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2020 Dec 1;1874(2):188441.
90. Kuş T. Hepatoselüler Karsinomda İmmünoterapi'nin Yeri. *Gastrointest Sist Tümörleri-1* [Internet]. 2019;489–95. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/336011871>
91. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul 1;19(7):940–52.

92. Isik B, Gonultas F, Sahin T, Yilmaz S. Microvascular Venous Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Why Do Recurrences Occur? *J Gastrointest Cancer* 2020 514 [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Sep 14];51(4):1133–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-020-00487-9>
93. Wu S-M, Huang Y-H, Yeh C-T, Tsai M-M, Liao C-H, Cheng W-L, et al. Cathepsin H regulated by the thyroid hormone receptors associate with tumor invasion in human hepatoma cells. *Oncogene* 2011 3017 [Internet]. 2011 Jan 10 [cited 2021 Sep 14];30(17):2057–69. Available from: <https://www.nature.com/articles/onc2010585>
94. Imura S, Teraoku H, Yoshikawa M, Ishikawa D, Yamada S, Saito Y, et al. Potential predictive factors for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma classified within the Milan criteria. *Int J Clin Oncol* 2017 231 [Internet]. 2017 Sep 5 [cited 2021 Sep 5];23(1):98–103. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-017-1189-8>
95. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey J-N, Nagorney DM, Ng IO-L, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2021 Sep 5];11(9):1086–92. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.20472>
96. Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019 265 [Internet]. 2019 Feb 20 [cited 2021 Sep 5];26(5):1474–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07227-9>
97. Cillo U, Giuliani T, Polacco M, Manley LMH, Crivellari G, Vitale A. Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2021 Sep 5];22(1):232. Available from: [/pmc/articles/PMC4698488/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24698488/)
98. Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, Madariaga JR, Carr B, Fung JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 2000 Oct 1;191(4):389–94.
99. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A System of

Classifying Microvascular Invasion to Predict Outcome After Resection in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2009 Sep 1;137(3):850–5.

100. Lim KC, Chow PKH, Allen JC, Chia GS, Lim M, Cheow PC, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the milan criteria. *Ann Surg* [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 Sep 5];254(1):108–13. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2011/07000/Microvascular_Invasion_Is_a_Better_Predictor_of.18.aspx
101. Ünal E, İdilman İS, Akata D, Özmen MN, Karçaaltıncaba M. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Diagnostic Interv Radiol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Oct 10];22(2):125. Available from: </pmc/articles/PMC4790063/>
102. Ünal E, İdilman İS, Akata D, Özmen MN, Karçaaltıncaba M. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Diagnostic Interv Radiol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Sep 5];22(2):125. Available from: </pmc/articles/PMC4790063/>
103. Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, Cescon M, Taddia M, Marasco G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 May 28 [cited 2021 Sep 12];20(20):5935. Available from: </pmc/articles/PMC4033434/>
104. Shirabe K, Itoh S, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Aishima S, et al. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma—with special reference to the serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin. *J Surg Oncol* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2021 Sep 12];95(3):235–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.20655>
105. Carr BI, Ince V, Bag HG, Ersan V, Usta S, Yilmaz S. Microscopic vascular invasion by hepatocellular carcinoma in liver transplant patients. *Clin Pract (Lond)* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 5];17(3):1497. Available from: </pmc/articles/PMC7746034/>
106. Eric Waidely, Obaid Al-Yuobi A-R, S. Bashammakh A, S. El-Shahawi M,

- M. Leblanc R. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection. *Analyst* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2021 Sep 5];141(1):36–44. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/an/c5an01884f>
107. Meguro M, Mizuguchi T, Nishidate T, Okita K, Ishii M, Ota S, et al. Prognostic roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2021 Sep 5];21(16):4933. Available from: [/pmc/articles/PMC4408466/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254408466/)
 108. Chauhan R, Lahiri N. Tissue- and Serum-Associated Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma: <https://doi.org/10.4137/BICS34413> [Internet]. 2016 Jul 4 [cited 2021 Sep 5];8s1(s1):BIC.S34413. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.4137/BIC.S34413>
 109. Conti F, Dall'Agata M, Gramenzi A, Biselli M. Biomarkers for the early diagnosis of bacterial infection and the surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. <http://dx.doi.org/10.2217/bmm15100> [Internet]. 2015 Nov 18 [cited 2021 Sep 5];9(12):1343–51. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/bmm.15.100>
 110. Han K, Tzimas GN, Barkun JS, Metrakos P, Tchervenkov JI, Hilzenrat N, et al. Preoperative alpha-fetoprotein slope is predictive of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(1):39–45.
 111. Torbenson M, Ng I, Park Y, Roncalli M, Sakamoto M. Hepatocellular Carcinoma. In: *WHO Classification of Tumours*. 5th ed.
 112. Kayaalp C, Ince V, Ersan V, Karakas S, Kahraman AS, Yilmaz S. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma at Inonu University. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Nov 26];48(3):268–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-017-9965-2>
 113. Yilmaz S, Ince V. The Importance of the Immunosuppressive Regime on Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2021 Oct 6 [cited 2021 Nov 27];1:1–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-021-00716-9>
 114. Ince V, Carr BI, Bag HG, Ersan V, Usta S, Koc C, et al. Liver transplant for large

- hepatocellular carcinoma in Malatya: The role of gamma glutamyl transferase and alpha-fetoprotein, a retrospective cohort study. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2020 Dec 27 [cited 2021 Nov 27];12(12):520. Available from: </pmc/articles/PMC7769743/>
115. Luo P, Wu S, Yu Y, Ming X, Li S, Zuo X, et al. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. [cited 2021 Nov 27]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00585-5>
 116. Carr BI, Akkiz H, Üsküdar O, Yalçın K, Guerra V, Kuran S, et al. HCC with low- and normal-serum alpha-fetoprotein levels. *Clin Pract (Lond)* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 27];15(1):453. Available from: </pmc/articles/PMC5865641/>
 117. Friemel J, Rechsteiner M, Frick L, Böhm F, Struckmann K, Egger M, et al. Intratumor Heterogeneity in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Apr 15 [cited 2021 Nov 27];21(8):1951–61. Available from: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/8/1951>
 118. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. <http://dx.doi.org/101056/NEJM199603143341104> [Internet]. 2009 Aug 20 [cited 2021 Sep 5];334(11):693–700. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199603143341104>
 119. Ferrario M, Cambiaghi A, Brunelli L, Giordano S, Caironi P, Guatteri L, et al. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach. *Sci Reports* 2016 61 [Internet]. 2016 Feb 5 [cited 2021 Sep 5];6(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep20391>
 120. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transplant* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 Nov 27];14(7):935–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.21445>
 121. Zhang A Bin, Zhang ZH, Zhang J, Lin BY, Geng L, Yang Z, et al. Lower mean

platelet volume is a risk indicator of hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019 Jun 1;18(3):223–7.

122. Scheiner B, Kirstein M, Popp S, Huckle F, Bota S, Rohr-Udilova N, et al. Association of Platelet Count and Mean Platelet Volume with Overall Survival in Patients with Cirrhosis and Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 27];8(3):203–17. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/489833>



EKLER

EK-1. MİVİ Pozitifliği Üzerine Etki Eden Değişkenlerin ROC Analizi

Parametre	Kesik Değer	AUC	Sensitivite	Spesifite	p
Yaş	≤57	0,557	67,50	47,00	0,2942
BMI	≤26,12	0,510	64,10	49,49	0,8440
BSA	>2,12	0,514	0,00	85,86	0,7958
MELD	≤10	0,592	47,50	73,00	0,1013
MTC	>4,5	0,827	62,50	90,00	<0,0001
TTS	>5	0,714	40,00	98,00	0,0001
GRWR	≤1,0	0,543	61,54	54,26	0,4450
WBC	>6,7	0,634	52,50	75,00	0,0173
Hemoglobin	>15,7	0,556	17,50	93,00	0,3079
Hemotokrit	>40,6	0,559	42,50	73,00	0,2948
RBC	>4,5	0,568	40,00	74,00	0,2204
RDW	>16	0,544	57,50	56,00	0,4225
Nötrofil	>3,59	0,594	57,50	66,00	0,0956
Lenfosit	>1,29	0,623	62,50	64,00	0,0300
Bazofil	≤0	0,561	52,50	66,00	0,2848
Eozinofil	≤0,11	0,521	72,50	41,00	0,6873
Monosit	>0,91	0,563	25,00	90,00	0,2727
MCV	≤95,1	0,524	72,50	41,00	0,6498
MCH	≤32,3	0,551	75,00	44,00	0,3452
MCHC	≤34,3	0,589	77,50	41,00	0,0842
NLR	>2,26	0,512	52,50	35,00	0,8258
Platelet	>143	0,651	52,50	80,00	0,0059
MPV	≤8,9	0,607	48,72	74,49	0,0574
PDW	>15,7	0,582	79,49	48,98	0,1072
PLR	>112,3	0,566	47,50	72,00	0,2331
INR	>1,64	0,515	30,77	76,92	0,8201
PCT	>0,095	0,604	69,23	52,04	0,0591
BUN	≤11	0,529	31,58	81,91	0,6171
Kreatin	≤0,7	0,569	37,50	77,00	0,2036
Sodyum	>134	0,550	71,79	42,55	0,3595
Potasyum	≤3,71	0,597	38,46	83,87	0,0885
Kalsiyum	≤7,7	0,521	25,64	89,25	0,7164
Klor	≤106	0,540	64,86	48,91	0,4786
AST	>61	0,657	62,50	66,00	0,0038
ALT	>42	0,652	67,50	62,63	0,0036
ALP	>199	0,572	25,00	90,00	0,1872
GGT	>116	0,588	32,50	83,00	0,1009
D. Bil.	>1,1	0,515	47,50	62,63	0,7863
T. Bil.	≤1,02	0,530	37,50	73,00	0,5723
Glukoz	≤251	0,526	100,00	14,14	0,6342
Total Kolesterol	>175	0,551	42,86	82,86	0,4855
HDL Kolesterol	≤32,2	0,515	33,33	55,71	0,8297
LDL Kolesterol	>107	0,579	47,62	80,00	0,2956
VLDL Kolesterol	>16,4	0,585	66,67	55,71	0,2528
Trigliserid	>82	0,588	66,67	58,57	0,2310
LDH	≤163	0,503	23,33	94,19	0,9638
Albümin	≤2,5	0,543	47,50	65,00	0,4402
T. Protein	≤6,2	0,648	47,37	86,96	0,0788
CRP	>10	0,678	42,11	93,75	0,0258

EK-2. Kötü Diferansiasyon Üzerine Etki Eden Değişkenlerin ROC Analizi

Parametre	Kesik Değer	AUC	Sensitivite	Spesifite	p
Yaş	≤41	0,603	38,46	90,55	0,2779
BMI	≤25,6	0,506	61,54	53,60	0,9410
BSA	>1,9	0,501	53,85	69,60	0,9949
MELD	≤10	0,538	0,538	69,29	0,6566
MTÇ	>4,6	0,650	46,15	78,74	0,0452
TTS	>4	0,718	53,85	87,40	0,0113
GRWR	≤0,94	0,604	58,33	70,25	0,3217
WBC	>6,7	0,628	61,54	70,08	0,1547
Hemoglobin	≤10,9	0,527	53,85	67,72	0,7603
Hemotokrit	≤32,7	0,520	53,85	66,14	0,8305
RBC	≤2,74	0,531	23,08	95,28	0,7354
RDW	>19,2	0,573	30,77	88,19	0,3907
Nötrofil	>3,59	0,649	69,23	62,20	0,0826
Lenfosit	>2,25	0,514	23,08	88,98	0,8687
Bazofil	0	0,578	61,54	62,99	0,4054
Eozinofil	≤0	0,559	38,46	91,34	0,5807
Monosit	>0,92	0,579	38,46	88,98	0,4299
MCV	>85,3	0,518	84,62	28,35	0,8342
MCH	>35	0,515	30,77	84,25	0,8636
MCHC	>31,9	0,514	100,00	14,96	0,8572
NLR	>2,8	0,655	76,92	50,39	0,0422
Platelet	>104	0,594	69,23	59,06	0,2750
MPV	≤8,6	0,749	69,23	75,81	0,0013
PDW	>16,1	0,612	76,92	52,42	0,1512
PLR	>113,8	0,623	61,54	70,08	0,0791
INR	>1,99	0,544	37,50	89,58	0,7148
PCT	>0,1	0,516	46,15	64,52	0,8501
BUN	≤10	0,568	30,77	85,71	0,4166
Kreatin	≤0,71	0,744	69,23	72,44	0,0006
Sodyum	≤140	0,500	100,00	6,67	0,9970
Potasyum	≤4,34	0,618	92,31	39,50	0,0604
Kalsiyum	≤8,5	0,607	84,62	47,06	0,1750
Klor	≤107	0,521	76,92	37,07	0,8023
AST	>110	0,525	23,08	90,55	0,7713
ALT	≤28	0,557	61,54	72,22	0,5446
ALP	>82	0,508	84,62	29,13	0,9272
GGT	≤60	0,503	38,46	49,61	0,9690
D. Bil.	>0,72	0,613	76,92	46,03	0,1228
T. Bil.	>1,81	0,609	76,92	51,97	0,1683
Glukoz	≤88	0,667	61,54	80,16	0,0813
Total Kolesterol	≤111	0,623	71,43	76,19	0,3382
HDL Kolesterol	>43,4	0,502	57,14	69,05	0,9905
LDL Kolesterol	≤65	0,633	71,43	70,24	0,2962
VLDL Kolesterol	≤22,2	0,522	100,00	23,81	0,8519
Trigliserid	≤111	0,513	100,00	22,62	0,9155
LDH	>230	0,583	80,00	49,06	0,3277
Albümin	≤2,7	0,680	76,92	59,06	0,0347
T. Protein	≤6,2	0,667	57,14	82,72	0,1348
CRP	>10	0,587	50,00	88,31	0,5711