



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: DOÇ. DR. FATMA LAİKA KARABULUT

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMADA DEMOGRAFİK, ETYOLOJİK, KLİNİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Dr. Tuba ERSAL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2010



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
TABLolar LİSTESİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi	
2.1.1. Global İnsidans	
2.1.2. Irk ve Etnisite	
2.1.3. Cinsiyet	
2.1.4. Yaş	
2.2. Risk Faktörlerinin Dağılımı	
2.2.1. Hepatosellüler Karsinoma Gelişiminde Başlıca Risk Faktörleri	
2.2.1.1. Hepatitler	
2.2.1.1.1. Hepatit B Virüsü	
2.2.1.1.2. Hepatit C Virüsü	
2.2.1.2. Alkol	
2.2.1.3. Toksik Maddelere Maruziyet	
2.2.1.4. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	
2.2.1.5. Obezite	
2.2.1.6. Diyabetes Mellitus	
2.2.1.7. Sigara	
2.2.1.8. Oral Kontraseptifler	
2.2.1.9. Hemokromatozis	
2.2.1.10. Diyet	
2.3. Hepatosellüler Karsinomada Etyopatogenez	
2.4. Hepatosellüler Karsinomada Klinik	
2.5. Hepatosellüler Karsinomada Tanı ve Tarama Yöntemleri	
2.5.1. Serum Markerları	
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	
2.5.3. Tarama ve Takip Programı	
2.5.4. Karaciğer Biyopsisinin Rolü	
2.6. Hepatosellüler Karsinomada Patoloji	
2.7. Hepatosellüler Karsinomada Evreleme	
2.7.1. Okuda sistemi	
2.7.2. CLIP Skorlama Sistemi	
2.7.3. Barselona Klasifikasyonu	
2.7.4. TNM Sınıflandırması	
2.8. Hepatosellüler Karsinomada Doğal Seyir ve Prognoz	
2.9. Hepatosellüler Karsinomada Tedavi	
2.9.1. Cerrahi Tedavi	

2.9.1.1. Rezeksiyon	
2.9.1.2. Karaciğer Nakli	
2.9.2.Cerrahi Dışı Tedavi Modaliteleri	
2.9.2.1. Lokal Ablasyon	
2.9.2.2. Transarteriyel Tedavi	
2.9.2.3. Kombinasyon Tedavisi	
2.9.2.4. Sistemik Tedavi	
2.10. Koruma	
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR	85
8. ÖZGEÇMİŞ	101

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde hastanemiz imkanlarından en üst düzeyde yararlanmamı sağlayan sayın başhekimimiz Doç. Dr. Adem Akçakaya'ya,

Asistanlık eğitimim boyunca yanında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır, hoşgörü ve ilgisini benden hiç eksik etmeyen, tezimin oluşmasında emeği bulunan değerli hocam Doç. Dr. Laika Karabulut'a,

Kendisinden çok şey öğrendiğim, üzerimde çok büyük emeği olan şef muavini Dr. Bilgivar Kaya'ya,

Yardımlını hep yanımda hissettiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başasistan Dr. Şükrü Bican Özbâl'a,

Servis içerisinde bilgilerinden faydalandığım ve desteklerini hissettiğim, güleryüzlü ve hoşgörülü tavırları ile örnek aldığım Dr. Vedat Çelik, Dr. Melek Özer, Dr. Arif Acar, Dr. Mehmet Küçük'e,

Eğitimim boyunca desteklerini benden hiç eksik etmeyen, abi olarak gördüğüm Dr. Bilal Uğurlukişi, Dr. Yaşar Yoğun'a,

Tezimde emeği olan ve yardımlını hiç esirgemeyen Dr. Eylem Özgün Çil'e,

Tezime olan katkılarından dolayı Dr. Halil Akbörü'ye,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım ve çok şanslı olduğumu düşündüğüm arkadaşlarım Dr. Fatmanur Otmar Özcan, Dr. Şeyda Gülenay Gündüz ve Dr. İrem Öner Özkaya'ya,

Servis arkadaşlarım Dr. Feyza Bayraktar, Dr. Yunus Avcı, Dr. Ahmet Eskiocak, Dr. Genco Erdem, Dr. Fatmanur Karadağ, Dr. Burak Bursalı'ya,

4. İç Hastalıkları Kliniği hemşireleri ve tüm çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan hastanemiz Biyokimya Klinik Şefi Doç. Dr. Sembol Türkmen, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Taner Yıldırım, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi Doç. Dr. Osman Karakaya, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Şefi Dr. Saadettin Çıkrıkçıoğlu'na,

Çalışmalarım sırasında anlayış ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime,

Hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.



SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFB1	Aflatoksin-B1
AFP	Alfa fetö protein
ALP	Serum alkali fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
ANA	Anti nükleer antikor
AMA	Anti mitokondriyal antikor
ASMA	Anti düz kas antikoru
AST	Aspartat amino transferaz
Anti-HAV Ig G	Hepatit A virüsü Ig G antikoru
Anti-HAV Ig M	Hepatit A virüsü Ig M antikoru
Anti-HBc Ig G	Hepatit B virüsü Ig G tipi kor antikoru
Anti-HBc Ig M	Hepatit B virüsü Ig M tipi kor antikoru
Anti-HBe	Hepatit B virüsü e antikoru
Anti-HBs	Hepatit B virüsü yüzey antikoru
Anti-HCV	Hepatit C virüsü antikoru
Anti-HDV	Hepatit D virüsü antikoru
Anti-HIV	İnsan immün yetersizlik virüsü antikoru
Anti-LKM	Anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru
BT	
D. Bil.	Bilgisayarlı tomografi
GGT	Direkt bilirubin
HAV	Gama glutamil transferaz
HBcAg	Hepatit A virüsü
HBeAg	Hepatit B virüsü kor antijeni
HBsAg	Hepatit B virüsü e antijeni
	Hepatit B virüsü yüzey antijeni

HBV	Hepatit B virüsü
HBV-DNA	Hepatit B virüsü DNA'sı
HCC	Hepatosellüler karsinoma
HCV	Hepatit C virüsü
HDV	Hepatit D virüsü
HEV	Hepatit E virüsü
İ. Bil.	İndirekt bilirubin
KBH	Kronik B hepatiti
MR	Manyetik rezonans
PLT	Trombosit
PT	Protrombin zamanı
T. Bil.	Total bilirubin
USG	Ultrasonografi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil-1.	HCC'nin Dünya genelinde görülme sıklıkları	5
Şekil-2.	HCC İnfeksiyonunun doğal seyri	15
Şekil-3.	Sirozlu hastalarda HCC yönünden takip algoritması	36
Şekil-4.	HCC tanılı hastaların yaşa göre dağılım grafiği	43
Şekil-5.	HCC tanılı hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	45
Şekil-6.	HCC tanılı hastaların cinsiyete göre dağılım grafiği	45
Şekil-7.	HCC tanılı hastaların HBsAg ve cinsiyete göre dağılımı	46
Şekil-8.	HCC tanılı hastaların HCV ve cinsiyete göre dağılımı	47
Şekil-9.	HCC tanılı hastaların başvuru anındaki yakınmaları	48
Şekil-10.	HCC tanılı hastalarda başvurudaki fizik muayene bulguları	49
Şekil-11.	HCC tanılı hastalarda başvurudaki asit sıklığı	50
Şekil-12.	HCC tanılı hastalarda başvuru anında hepatit sıklığı	51
Şekil-13.	HCC tanılı hastalarda başvuru anında siroz varlığı	52
Şekil-14.	HCC tanılı hastalarda hepatit ve siroz birlikteliği	53
Şekil-15.	HCC tanılı hastalarda HBsAg ile cinsiyet arasındaki ilişki	55
Şekil-16.	HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve Anti-HBc IgG arasındaki ilişki	56
Şekil-17.	HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve anti HCV arasındaki ilişki	58
Şekil-18.	HCC'li hastalarda cinsiyet ve alkol kullanımı arasındaki ilişki	59
Şekil-19.	HCC'li hastalarda hepatit ve alkol kullanımı arasındaki ilişki	60
Şekil-20.	HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HBV ilişkisi	61
Şekil-21.	HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HCV ilişkisi	62
Şekil-22.	HCC'li hastalarda cinsiyet ve tütün kullanımı arasındaki ilişki	63
Şekil-23.	HCC tanılı hastalarda tümör yerleşimi	64

Şekil-24.	HBV pozitif HCC vakalarında tümör yerleşimi	65
Şekil-25.	HCV pozitif HCC vakalarında tümör yerleşimi	66
Şekil-26.	Hepatiti olmayan ve alkol kullanan HCC hastalarında tümör yerleşim grafiği	67
Şekil-27.	HCC tanılı hastalarda cinsiyete göre tümör yerleşimi	68
Şekil-28.	HCC'li hastalarda cinsiyete göre klinik ve patolojik tanı dağılımı	69
Şekil-29.	HCC tanılı hastaların başvuru anındaki evresi	70
Şekil-30.	HCC tanısı olan vakalardaki mevcut metastazlar	71
Şekil-31.	HCC tanısı olan vakaların tümör boyutlarına göre dağılımı	72
Şekil-32.	Vakalardaki serum ALP düzeylerinin dağılımı	74
Şekil-33.	Vakalardaki serum GGT düzeylerinin dağılımı	75
Şekil-34.	Vakalardaki serum AFP düzeylerinin dağılımı	77
Şekil-35.	Hastaların tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin dağılım grafiği	78

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No		Sayfa No
Tablo-1.	Kompanse sirozu olan hastalarda HCC insidansı	8
Tablo-2.	HCC hastalarında görülen yakınmalar	26
Tablo-3.	Tarama ve takip (surveillance) önerilen hastalar (AASLD 2003)	29
Tablo-4.	HCC' de Okuda klasifikasyonu	32
Tablo-5.	HCC' de CLIP skorelama sistemi	33
Tablo-6.	HCC' de BCLC evrelemesi	34
Tablo-7.	Altta Yatan Sirozu olan HCC'li Hastalarda Kadavradan Karaciğer Transplantı için Ulusal Organ Paylaşım Kriterleri (UNOS)	38
Tablo-8.	HCC tanılı hastaların yaşa göre dağılımı	43
Tablo-9.	HCC tanılı hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı	44
Tablo-10.	HCC tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımları	44
Tablo-11.	HCC tanılı hastaların HBsAg ve cinsiyete göre dağılımı	46
Tablo-12.	HCC tanılı hastaların HCV ve cinsiyete göre dağılımı	47
Tablo-13.	HCC tanılı hastaların başvuru anındaki yakınmaları	48
Tablo-14.	HCC'li hastaların ilk başvurudaki fizik muayene bulguları	49
Tablo-15.	HCC tanılı hastalarda başvuru anında asit varlığı	50
Tablo-16.	HCC tanılı hastalarda ilk başvuru anında hepatit sıklığı	51
Tablo-17.	HCC tanılı hastalarda başvuru anında siroz sıklığı	51
Tablo-18.	HCC tanılı hastalarda hepatit ve siroz birlikteliği	52
Tablo 19.	İlk başvuruda paraneoplastik sendrom sıklığı	53
Tablo 20.	HCC tanılı hastalarda HBsAg ile cinsiyet arasındaki ilişki	54
Tablo 21.	HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve Anti-HBc IgG arasındaki ilişki	55
Tablo 22.	HCC tanılı hastalarda anti-HDV sıklığı	57
Tablo 23.	HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve anti HCV arasındaki ilişki	57
Tablo 24.	HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve tütün kullanım arasındaki ilişki	58
Tablo 25.	HCC'li hastalarda hepatit ve alkol kullanımı arasındaki ilişki	59

Tablo 26.	HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HBV ilişkisi	60
Tablo 27.	HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HCV ilişkisi	61
Tablo 28.	HCC'li hastalarda cinsiyet ve tütün kullanımı arasındaki ilişki	62
Tablo 29.	HCC tanılı hastalarda tümör lokalizasyonu	63
Tablo 30.	HBV pozitif HCC vakalarında tümör yerleşimi	64
Tablo 31.	HCV pozitif HCC vakalarında tümör yerleşimi	65
Tablo 32.	Hepatiti olmayan ve alkol kullanan HCC hastalarında tümör yerleşimi	66
Tablo 33.	HCC tanılı hastalarda cinsiyete göre tümör yerleşimi	68
Tablo 34.	HCC'li hastalarda cinsiyete göre klinik ve patolojik tanı dağılımı	69
Tablo 35.	HCC tanılı hastaların tanı anındaki evresi	70
Tablo 36.	HCC tanısı olan vakalardaki mevcut metastazlar	71
Tablo 37.	HCC tanısı olan vakaların tümör boyutlarına göre dağılımı	72
Tablo 38.	Vakaların serum ALP maksimum, minimum ve ortalama düzeyi	73
Tablo 39.	Vakaların serum ALP düzeylerinin dağılımı	73
Tablo 40.	Vakaların serum GGT maksimum, minimum ve ortalama değeri	74
Tablo 41.	Vakaların serum GGT düzeylerinin dağılımı	74
Tablo 42.	Vakaların serum bilirubin maksimum, minimum ve ortalama değerleri	75
Tablo 43.	Vakaların serum albümin maksimum, minimum ve ortalama değerleri	75
Tablo 44.	Hastaların serum LDH maksimum, minimum ve ortalama düzeyleri	76
Tablo 45.	Hastaların tanı anında serum AFP maksimum, minimum ve ortalama değerleri	76
Tablo 46.	Hastaların tanı anında serum AFP düzeylerinin dağılımı	76
Tablo 47.	HCC'li hastaların tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri	77
Tablo 48.	HCC'li hastalarda yaşam süresi	78

ÖZET

AMAÇ: Hepatoselüler karsinom (HCC) ülkemizde sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada HCC tanısı konulmuş hastaların demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri ile biyokimyasal ve serolojik bulguları geriye dönük olarak incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya 2002-2010 yılları arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Onkoloji Bölümünde takip edilen 207 hasta (160'ı erkek, 47'si kadın) alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ilk başvurudaki klinik bulgu ve yakınmaları, siroz varlığı, hepatit B, C ve Delta virüsü işaretleyicileri, rutin karaciğer testleri, serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi, görüntüleme yöntemleri, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, evresi, hastaların surveyi ve histopatolojik tanı için karaciğer biyopsisi açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Demografik analizde HCC' nin başlıca erkeklerde olmak üzere yaşlı nüfusta daha fazla görüldüğü saptandı. Hastalarda hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %65,5 oranında; anti-delta %2, hepatit C virüsü antikoru (anti-HCV) oranı ise %15 olarak saptandı. Alkol kullananların oranı ise %11,1 idi. Serum alkali fosfataz (ALP) düzeyi hastaların %75,6'sinde, gamma glutamil transpeptidaz (GGT) ise %86,3'ünde normalin üzerinde bulundu. AFP düzeyi, hastaların %72,6'sında normalin üzerindeydi. Hastaların büyük bir çoğunluğunda; %62,8'inde siroz mevcuttu. Radyolojik olarak hastaların %57'sinde ultrasonografi (USG) başlıca tanı yöntemi idi. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri ise diğer hastalarda USG'yi tamamlayıcı yöntemler olduğu görüldü. Hastaların %67,6'sında tanı, USG rehberliğinde yapılan biyopsi ile histopatolojik olarak konuldu.

SONUÇ: HCC için kronik hepatit B, en sık görülen etiyolojik neden olup, kronik hepatit C'nin de %15 gibi önemli bir oranda olduğu görüldü. Hastaların büyük bir bölümünde sirotik zeminde HCC geliştiği saptandı. Çoğu hasta yüksek AFP düzeylerine sahipti. Hastaların %50,7 inde tümör yerleşimi sağ lobta idi. Rutin karaciğer testleri ve klinik bulgular, değişmekteydi.

Radyolojik olarak USG, BT ve MR görüntüleme yöntemlerinin tümör çapına bağlı olarak birbirlerini tamamlayan eşdeğer testler olduğu sonucuna varıldı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hepatoselüler karsinom, hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, alfa-fetoprotein, görüntüleme yöntemleri



ABSTRACT

OBJECTIVE: Hepatocellular carcinoma (HCC) is among the most commonly encountered cancers in our country. In this study the demographic, etiologic and clinical characteristics and biochemical and serological findings of patients with HCC were retrospectively examined.

MATERIAL and METHODS: 207 patients (160 males, 47 females) were included in the study who were followed between 2002 and 2010 in gastroenterology and oncology department of Okmeydanı training and research hospital.

The patients were evaluated in terms of age, sex, tobacco and alcohol use, clinical signs and symptoms on first admission, the presence of paraneoplastic syndrome, the presence of cirrhosis at presentation, hepatitis B, C and delta virüs markers, serum alpha-fetoprotein (AFP) levels, imaging modalities, routine liver tests, tumor location, tumor size, stage of disease, the survival of patients and liver biopsy for histopathological diagnosis.

RESULTS: It was established that, in the demographic analysis, HCC was more common in the elderly population, especially in men. The rate of positive hepatitis B virüs surface antigen (HBsAg) was found to be 65,5%, anti-delta was 2% and hepatitis C virüs antibody (anti-HCV) was determined to be 15%. The rate of alcohol users was 11,1% and that of tobacco users was 68,2%. Serum alkaline phosphatase (ALP) level and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) was determined to be beyond normal values in 75,6% of patients and 86,3% of patients, respectively.

AFP level exceeded the normal range in 72,6% of patients. 62,8% of the patients had cirrhosis at presentation. Radiologically in 57% of patients ultrasonography (USG) was the main diagnostic method. Computerized

tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging were complementary imaging methods of USG for the other patients.

The diagnosis was histopathologically established in 67,6% of patients by means of ultrasound-guided biopsy.

CONCLUSION: Chronic hepatitis B was the most common etiological factor for HCC and chronic hepatitis C was observed at a significant rate of 15%. Majority of the patients developed HCC on cirrhotic ground. Most of the patients had high levels of AFP. In 58% of patients tumor was located in the right lobe. Routine liver tests and clinical findings varied. Radiologically, it was concluded that USG, CT and MR imaging techniques were complementary and equivalent methods in terms of the diameter of the tumor.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, hepatitis C virus, alpha-fetoprotein, imaging methods

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinoma (HCC) karaciğerin hepatosellüler orijinli malign tümörüdür. Primer karaciğer kanseri dünyadaki en yaygın 5. kanser olup yılda yaklaşık 500.000'den fazla insanın ölümünden sorumludur. Erkeklerde en sık 3. kadınlarda en sık 8. kanserdir. Beş yıllık hayatta kalım %5'in altındadır (1). Dünya Sağlık Örgütü Mortalite Veri Bankası sonuçlarına göre primer karaciğer kanseri insanlardaki tüm kanserlerin %5,6'sını oluşturmaktadır. Bu oran erkeklerde % 7.5 kadınlarda % 3.5'tur. Hepatoselüler karsinom (HCC) primer karaciğer kanserlerinin %85-90'ını oluşturur (2).

HCC gelişiminde karaciğer sirozu başlıca risk faktörü olmakla beraber etyolojik diğer nedenler ve coğrafi yerleşim özellikleri de önemlidir. HCC'nin ortaya çıkışı etnik gruplar, coğrafi bölgeler ve cinsiyet yönünden farklılıklar göstermektedir. HCC olgularının % 82'si, (% 55'i tek başına Çin'de olmak üzere), gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır (2).

HCC insidansı batı ülkelerinde 4 -15/100.000 olarak bildirilirken bu oran Asya ve Afrika'da 120/100.000'e ulaşmaktadır (3). HCC dünya üzerinde geniş bir alana yayılmış olarak görülmekte ise de mevcut yeni vakaların 2/3'ü yaklaşık yıllık 350.000 hasta Uzak Doğu'dan bildirilmektedir. Bu rakama ABD'nden bildirilen birkaç bin hasta ile Avrupa'dan bildirilen 30.000 hasta eklenmektedir (4).

ABD'den bildirilen yıllık yaklaşık 2,5/100.000'lik düşük insidansın nedeni olarak kronik hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonuna ait oranların düşüklüğü gösterilmektedir. Ancak HCC oranı düşük olan ülkelerde sadece kronik hepatit B'li hasta popülasyonunda yapılan çalışmalar, HCC sıklığını yaklaşık, insidansın yüksek olduğu ülkelerdeki oranlarda saptamışlardır (5, 6, 7).

Ülkemizle benzer sonuçların alındığı Yunanistan'a bakıldığında kronik HBV enfeksiyonunun kronik hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonundan yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu HCC'li hastaların %60'nda HBV'nin pozitif saptandığı, bu oranın HCV için sıklığının ise %12 saptandığı bildirilmiştir (8).

Asya'ya geldiğimizde HCC'nin en sık görüldüğü bu bölgede HBV en sık görülen etyolojik ajandır. Çin'de ve Taiwan'da halkın hemen hemen beşte biri HBV taşıyıcısıdır (9). HCC'lilerin büyük çoğunluğunda HBsAg pozitifdir. HBsAg pozitifliği saptanmayan grupta HCV enfeksiyonu başlıca risk faktörü olmasına rağmen prevalansı düşüktür. Bu bölgede sağlıklı kan donörlerinde anti-HCV pozitifliği sadece %0,9 olarak saptanmıştır (9).

Çin'de 1972-1977 yılları arasında 840 milyon insanı içine alan kapsamlı bir sörveyans çalışmasında ülkenin güneyindeki sahil şeridinde özellikle delta, vadi ve adaların yer aldığı bölgenin başlıca endemik alan olduğu tesbit edilmiştir. Bu bölgede HCC'den kaynaklanan standart mortalite oranı 60/100.000'in üzerinde iken bu oran ülkenin düşük insidanslı bölgelerinde 6/100.000 civarına düştüğü saptanmıştır (10). Benzer şekilde coğrafi özelliklerin önemine atıfta bulunulan Mozambik çalışmasında da sahil kesimi ile ülkenin iç kesimleri arasında 9 katlık bir farkın olduğuna dikkat çekilmiştir. Çin'de sahil ve nehirler bölgesinde, çevresel faktörlere bağlı olarak durgun ve kirlı su kaynaklarının bulunduğu alanlarda HCC'ye bağlı yüksek ölüm oranları bildirilmiştir (10). Göçmen topluluklarda HCC insidansının yıllar içinde yavaşça yaşadıkları toplumla eşitlendiğı görülmüştür. Örneğın; Hong-Kong ve Singapur'da yaşayan Hintlilerde oran kendi ülkelerindekine orana kıyasla ikiye katlanarak yaşadıkları topluma yaklaştığı; daha yüksek insidansların görüldüğü Japon ve Koreli'lerin Kaliforniya ve Hawaii'de yaşayan göçmenlerinde ise insidansın azaldığı görülmüştür (11). Ortaya çıktığı yaşa ait pik değeri bölgedeki tümör frekansına bağlı olup yüksek insidanslı bölgelerde daha genç yaşlarda görülürken düşük insidanslı bölgelerde daha yaşlı hastalarda görülmektedir. Örneğın; Mozambik'te hastaların %50'si 30 yaşın altında olup 25-34 yaş grubundaki erkek hastalarda tümör insidansı aynı yaş grubundaki düşük insidanslı batı toplumlarından 500 kat daha fazladır. Bu kıyaslama yaşlı grup için yapılacak olursa fark sadece 15 kat civarındadır (11).

Gelişen yaşam standartlarına rağmen HCC insidansında sürekli bir artış dikkat çekmektedir. Bu artışın dikkat çektiği toplumlarda son yıllarda insidansın artmasıyla HCC görülme yaşı ortalamasının daha genç yaşlara kaydığı en sık görülme yaşı aralığının 45-60 yaşlar arasında olduğu saptanmıştır. HCC belirgin olarak erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı düşük insidanslı toplumlarda 4 kat iken yüksek insidanslı bölgelerde bu oran 8 kata çıkmaktadır (11).

Biz de bu çalışmada hastanemizde hepatoselüler kanser tanısı almış hastalarımızı etyolojik, demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi

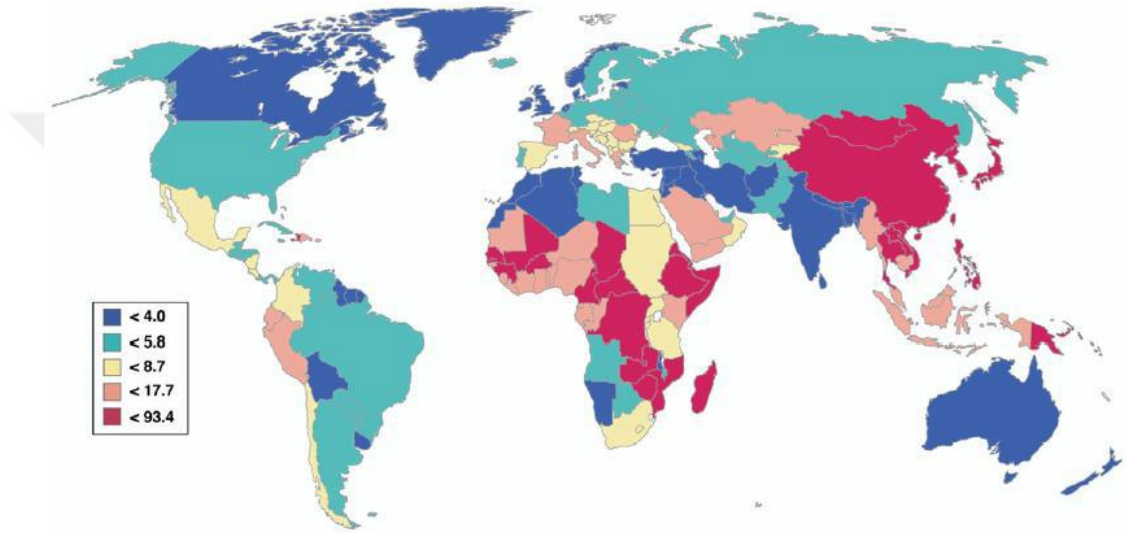
Primer karaciğer kanseri olan hepatosellüler karsinoma primer karaciğer kanserlerinin % 85-90'nını oluşturur (12). Dünya genelinde beşinci sıklıkta görülen kanserdir ve kanser nedeniyle ölümden üçüncü sırayı alarak, yılda 500.000'den fazla kişinin bu nedenle ölümüne yol açar. HCC coğrafik bölgeler, etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterir.

2.1.1. Global İnsidans

HCC dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez (Şekil 1.). HCC vakalarının çoğunluğu Sub-Saharan Afrika ve Doğu Asya'da (% 80) görülürken, Kuzey Avrupa ve ABD düşük insidans bölgelerini oluşturur. Çin'den bildirilen vakalar dünya genelinde görülen vakaların % 50'sinden fazlasını oluşturur (yaşa göre standartize edilmiş insidans oranı: erkeklerde, 35,2/100.000; kadınlarda 13,3/100.000). Diğer yüksek oranda bildirilen bölgeler arasında (>20/100.000) Senegal (erkeklerde; 28,47/100.000, kadınlarda; 12,2/100.000), Gambia (erkeklerde; 39,67/100.000, kadınlarda; 14,6/100.000) ve Güney Kore (erkeklerde; 48,8/100.000, kadınlarda; 11,6/100.000) yer alır. Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey Avrupa ve Okyanusya'da düşük oranlarda görülür (<5,0/100.000). Tipik olarak insidans oranları Kanada (erkeklerde; 3,2/100.000, kadınlarda; 1,1/100.000), Kolombiya (erkeklerde; 2,2/100.000, kadınlarda; 2,0/100,000), İngiltere (erkeklerde; 2,2/100.000, kadınlarda;1,1/100.000), ve Avustralya'da (erkeklerde, 3,6/100.000; kadınlarda,1,0/100.000) civarındadır. Güney Avrupa ülkelerinde orta sıklıkta görülür (5,0-20,0/100.000) (13). İspanya (erkeklerde; 7,5/100.000, kadınlarda; 2,4/100.000), İtalya (erkeklerde; 13,5/100.000, kadınlarda; 4,6/100.000), ve Yunanistan'da (erkeklerde; 12,1/100.000, kadınlarda; 4,6/100.000).

1978 ile 1997 arasında Hong Kong ve Şangay'daki Çinli populasyon arasında ve Singapur'da insidans belirgin olarak düşüş göstermiştir (13).

Bununla birlikte HCC insidansı değişik bölgelerde giderek düşmektedir (15).



Şekil 1. HCC'nin Dünya genelinde görülme sıklıkları (100.000 kişide)

1- Yüksek insidans bölgesi: Sub Saharan Afrika (Yıllık insidans >20/100.000) Güney Afrika, Çin, Tayvan, Singapur

2- Ara insidans bölgesi: Japonya (Yıllık insidans 10-20/100.000) Yunanistan, İtalya, Güney Pasifik Adaları, **Türkiye**

3- Düşük insidans bölgesi: Kuzey Avrupa (Yıllık insidans 5/100.000), ABD

Bu bölgelere ek olarak Japonya'da da 1993 ile 1997 arasında HCC insidansında azalma bildirilmiştir. Bu duruma yol açan nedenlerden birisi HCC'nin yüksek oranda görüldüğü Asya ülkelerinde tüm yenidoğanların HBV'ye karşı aşılmasıdır (16).

Ayrıca 1980'lerden sonra Çin hükümetinin diyetle ilgili yaptığı düzenlemeler çeşitli bölgelerde hepatokarsinojen aflatoksin B1 (AFB1)'le karşılaşma oranlarını azaltmış ve bununla birlikte HCC insidansında da düşüş görülmüştür (17). Buna karşılık düşük oranda görüldüğü bölgelerde insidans artışı, bu bölgelerde HCV prevelansının ve alkol kullanımının yüksekliğine bağlı artmış siroz görülme oranlarıyla ilişkili olabilir.

2.1.2. Irk ve Etnisite

HCC insidansı aynı bölgede yaşayan değişik populasyonlarda değişiklikler gösterebilir. Örneğin Singapur'da yaşayan Hint'li, Çin'li, Malay populasyonları arasında yaşa göre ayarlanmış insidans oranları 1993 ile 1997 arasında Çin'li erkeklerde 21,21/100.000, Hint'li erkeklerde 7,86/100.000 oranında saptanırken, aynı bölgede Çin'li kadınlarda 5,13/100.000 ve Hint'li kadınlarda 1,77/100.000 oranında saptanmıştır (13). ABD' de zencilerde beyazlardan 2 kat fazla Asya'lılarda zencilerden 2 kat fazla oranda görülür. Etnik gruplar arasındaki farklılık karaciğer hastalığı ve HCC için major risk faktörlerinin prevelansı ve maruz kalma süresindeki farklılıktan kaynaklanır.

2.1.3. Cinsiyet

Hemen hemen tüm populasyonlarda, erkeklerde kanser oranları kadınlardan daha yüksektir, erkek/kadın oranları 2/1 ve 4/1 arasında değişir. Şimdilerde bu oran arasındaki en büyük farklılık HCC yönünden orta riskli olan Avrupa ülkelerinde görülmektedir (>4:1). Erkeklerde kanserin daha sık görülmesinin sebebi cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarına bağlı olabilir. Erkeklerin daha fazla HBV ve HCV ile enfekte olma eğiliminde olmaları, daha fazla alkol, sigara kullanmaları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları bu durumun bir açıklaması olabilir. Bununla birlikte deneylerde erkek farelerde 2-8 kat daha fazla HCC gelişiminin görülmesi, cinsiyet spesifik risk faktörlerine maruz kalma dışında androjenlerinde bu olaya katkıda bulunan bir faktör olduğunu düşündürmektedir (18). Erkeklerde riski artıran çevresel olmayan risk

faktörleri arasında daha yüksek vücut kitle indeksi ve daha yüksek androjenik hormon seviyeleri sayılabilir. Tayvan'dan yapılan bu konuyla ilgili çalışmalarda, HBV ile enfekte erkeklerde artmış testosteron seviyeleriyle HCC arasında pozitif ilişki saptandığı bildirilmiştir (19,20).

2.1.4. Yaş

HCC'de global yaş dağılımı bölgesel, insidans oranları, cinsiyet ve muhtemelen etyolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir (13). Neredeyse tüm bölgelerde kadınlardaki yaş piki erkeklerden 5 yaş daha fazladır. Düşük riskli populasyonlarda (ABD, Kanada ve İngiltere gibi) 75 yaş ve üzeri gibi daha ileri yaşlarda görülürken, benzer patern yüksek riskli birçok Asya populasyonlarında da görülür (örn, Hong Kong ve Şangay gibi). Buna karşılık, yüksek riskli Afrika populasyonlarında (örn, Gambia, Mali) erkeklerde 60-65'li yaşlarda pik yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüşe geçer. Bu yaş gruplarındaki değişiklik sıklıkla popülasyondaki dominant olan hepatit virüsün varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bilhassa, HCV taşıyıcıları yetişkinen bu virüsü alırken, HBV taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşır.

2.2. Risk Faktörlerin Dağılımı

HCC için major risk faktörleri bölgesel olarak değişkenlik gösterir. Birçok yüksek riskli bölgede kronik HBV enfeksiyonu dominant risk faktördür. Asya'da HBV enfeksiyonu çoğunlukla maternal geçişli iken Afrika'da genç yaşlarda kardeşler arası geçiş daha sık görülür. AFB1'le kontamine gıdaların tüketiminde HCC'nin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde major risk faktörlerinden birisidir. Diğer Asya populasyonlarının aksine, Japonya'daki dominant hepatit virüsü HCV'dir. HCV Japonya'da ikinci dünya savaşından hemen sonra artış gösterirken, HCC oranları 1970'lerden sonra hızlı bir artış göstermeye başlamış ve 2015 civarı HCV ilişkili HCC'nin pik yapması beklenmektedir (21). HCC gelişiminde sirozun major risk faktörü olması nedeniyle HCC'nin düşük oranda görüldüğü bölgelerde, siroz tanısıyla

yaşayan hastaların giderek artması HCC'nin insidansının da giderek artmasının bir açıklaması olabilir. 1960-1970'lerde intravenöz uyuşturucu kullanımına bağlı HCV'nin Kuzey Amerika, Güney ve Santral Avrupa'da büyük sayıda genç yetişkinleri infekte etmeye başladığı tahmin edilmektedir (22).

Virüs daha sonra kan bankalarına sızmış ve 1990'larda tarama testi bulununcaya kadar birçok kişinin enfekte olmasına yol açmıştır. Daha sonra yeni infeksiyon oranları dramatik olarak azalmıştır. Şimdilerde HCC'nin düşük oranda görüldüğü ülkelerde HCV ilişkili HCC oranlarının 2010 yılı civarında pik yapacağı düşünülmektedir (23).

2.2.1. Hepatosellüler Karsinoma için Risk Faktörleri

HCC sıklıkla kronik karaciğer hastalığı veya siroz zemininde gelişir (tespit edilen tüm HCC vakalarının yaklaşık % 70–90'nını oluşturur) (Tablo 1.) .

Tablo 1. Kompanse sirozu olan hastalarda HCC insidansı

	Çalışma A	Çalışma B	Çalışma C
Hasta Sayısı	384	112	103
Takip süresi, yıl	5,0	4,5	3,3
Dekompansasyon % yıl	3,9	4,4	5,0
HCC % yıl	1,4	2,3	3,3

Not: 3 ülkede yapılan 3 adet kohort çalışmasının sonuçları (Çalışma A: İtalya, Çalışma B: ABD, Çalışma C: Fransa). Çalışma A Fattovich ve arkadaşları 182, Çalışma B Hu ve Tong 183, Çalışma C Serfaty ve arkadaşları 33

HCC'si olan hastalarda sirozun major nedenleri arasında hepatit B, hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı ve muhtemelen nonalkolik steatohepatit

yer alır. Nadir nedenler arasında hereditör hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit ve bazı porfirialar yer alır.

2.2.1.1. Hepatitler

2.2.1.1.1 Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Global olarak, HBV HCC'nin en sık nedenidir. Dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişinin bu virüsle enfekte olduğu düşünülmektedir. Vaka kontrol çalışmaları kronik HBV taşıyıcılarında HCC riskinin genel popülasyona göre 5-15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. HBV ilişkili HCC'nin büyük çoğunluğu (yaklaşık % 70-90'ını) sirozlu hastalarda gelişir. Bununla birlikte HBV diğer nedenlerden farklı olarak siroz gelişmeden de HCC'ye yol açabilir. HBV enfeksiyonuyla artmış HCC riski özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde belirgindir. Bu bölgelerde sıklıkla anneden yenidoğana geçer (vertikal geçiş) ve bu şekilde enfekte olan bireylerin neredeyse % 90'ını kronik seyir gösterir. Bu patern HCC insidansının düşük olduğu bölgelerde farklıdır, bu bölgelerde HCC yetişkin dönemde seksüel veya parenteral yolla (horizontal geçiş) alınır ve vakaların % 90'da akut enfeksiyon spontan olarak geriler, kronikleşme % 5-10 civarındadır. Asya'lı kronik HBV taşıyıcılarında yıllık HCC insidansı % 0,4-0,6 civarındayken, bu oran Alaska yerlilerinde daha düşüktür (% 0,26/yıl). En düşük oran Kafkas HBV taşıyıcılarında görülür (24).

HBV taşıyıcılarında HCC riskini artıran bir çok faktör bildirilmiştir, bunlar arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon), Asya veya Afrika kökenli olma, siroz, HCC için aile öyküsü, aflatoksine maruz kalma, alkol, sigara, HCV veya hepatit D virüs (HDV) ile koinfeksiyon yer alır. Ayrıca HBV DNA düzeyi ve hepatit B e antijeniyle (HBeAg) belirtilen HBV replikasyonu yüksek olan bireylerde de HCC riski artmıştır. Ek olarak Asya'dan yapılan çalışmalarda genotip C ile enfekte kişilerde genotip B ile enfekte olan kişilere göre daha ciddi enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (25). HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde HBsAg ve HBeAg'ye karşı tedaviyle veya spontan olarak antikor geliştirenlerde daha iyi klinik sonuçlar görülür.

1187 hastanın katıldığı 12 çalışmanın metaanalizinde interferon alan 522 ve tedavisiz izlenen 665 hasta 5 yıl boyunca takip edilmiş. Tedavi alan grupta tedavi almayan gruba göre daha düşük HCC insidansı görülmüştür (sırasıyla % 1,9 ve % 3,2). Bununla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (26). HBV'ye karşı immünizasyon gelişmiş bireyde HCC riski büyük ölçüde azalmıştır. Birçok çalışmada akut HBV enfeksiyonunun serolojik olarak düzeldiği (HBsAg negatif) birçok bireyde HBV DNA'nın sensitif amplifikasyon tayinleriyle gizli HBV enfeksiyonunun dekatlar boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Gizli HBV enfeksiyonu anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliğiyle ilişkilidir (27). Çok uluslu bir çalışmada karaciğer dokusunda gizli HBV prevalansı İtalya'da % 11, Hong Kong'da % 5-9 ve İngiltere'de % 0 olarak saptanmıştır. HCC gelişen HCV'li hastalarda yapılan bir çalışmada karaciğerde neoplastik dokuda ve neoplastik olmayan dokularda hepatit B virüsü DNA (HBV DNA)'sı ve proteinleri saptanmıştır. Akut HBV enfeksiyonu geçiren hastaların iyileşmeden yaklaşık 10 yıl sonra karaciğerlerinde hafif hepatit ve fibrozis saptanmıştır (28). Bununla birlikte bazı çalışmalar kronik HCV'si olanlarda HCC gelişimiyle gizli HBV enfeksiyonuyla ilişkili bulurken, örneğin Beasley'in çalışması gibi yeni ufuklar açan çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (29).

İmmunize hastalarda taşıyıcılara göre HCC insidansı belirgin olarak düşük saptanmıştır (100.000 kişide 5'e karşı 495 kişi/yıl) (29). Hepatit B aşısı HBV enfeksiyonundan korunmada en efektif yöntem olarak kabul edilmektedir. Ayrıca HBV ilişkili komplikasyonlara bağlı mortalitede azalmaya yol açar. Örneğin Tayvan'lı çocuklarda bu konuyla ilgili ilk kanıt görülmüş ve HCC' nın efektif aşılama ile önlenabilir olduğu görülmüştür (30). İmmünizasyon programının başlatılmasından 10 yıl sonra 6-14 yaşlarındaki Tayvan'lı çocuklarda HCC insidansı dramatik olarak azalmıştır. 1982-1986 arasında ortalama HCC insidansı 100000 çocukta 0,7 iken bu oran 1990-1994 arasında 0,36'ya gerilemiştir. Benzer şekilde HCC ilişkili mortalitede düşüş gözlenmiştir.

Bir çalışmada, 2000 yılında dünya genelinde 620.000 hastanın HBV ilişkili nedenlerden öldüğü (% 94' ünü yani 580.000' ni kronik enfeksiyon ilişkili

siroz ve HCC nedeniyle), eğer rutin aşılama olmasaydı matematiksel tahminle 64,8 milyon kişinin HBV ile enfekte olacağını ve 1,4 milyon kişinin HBV ilişkili hastalıklarla öleceği hesaplanmıştır (31).

İlk dozun doğumda uygulandığı rutin infant aşılması % 90' lık kapsama ve % 84'lük korumayla HBV ilişkili ölümden korumaktadır.

Kronik HBV enfeksiyonu karaciğerde 4 temel olaya neden olmaktadır; Karaciğer hücre nekrozu, inflamasyon, sitokin sentezi ve fibrosis. Hepatosit nekrozu komşu hücrede proliferasyonu tetikleyebilir. Ayrıca, inflamatuvar yanıt mononükleer hücrelerde ve/veya makrofajlardan tümör nekrotizan faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi hücre proliferasyonunu uyaran sitokinlerin sentezini indüklemektedir.

Normal karaciğerde hepatositlerin tamamına yakını G0 fazındadır. Ancak, mutasyon varlığında hepatosit hücre döngüsüne zorlanabilir ve DNA onarım mekanizmaları sonlanabilir. Bu durumda, kalıcı DNA mutasyonları ve kromozomal instabilite kaçınılmazdır. Bu olaylar hücre transformasyonunda temel belirleyicilerdir. Ayrıca, yaygın fibrosis normal lobüler yapıyı bozar ve bu durumda hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks ilişkisini değiştirir. Böylece hücreye büyüme avantajı sağlanır. Bu durumda hücre eğer apoptozis veya immün klirensten kaçabilirse tamamen transforme olacaktır. Karaciğer hücrelerini G0 fazından hücre döngüsüne zorlayan her uyarı HCC için risk faktörüdür.(32)

Siroz kronik inflamasyonun ve yoğun fibrozisin histolojik sonucudur. Normal karaciğere göre sirotik karaciğerde DNA sentezi artmıştır. Sirotik nodüllerin klonal analizlerinde monoklonal hücre ekspansiyonu gösterilmiştir (32).

Bununla birlikte, hepatokarsinogenesizde temel faktör kronik aktif hepatit bizzat kendisidir. Gerçekten, aktif sirozlu hastalarda HCC riski daha yüksektir. *Wild* tip HBV ile enfekte dağ sıçanlarında HCC nonsirotik evrede kronik aktif hepatit döneminde gelişmektedir (33). Bu konuda transjenik farelerde yapılan önemli çalışmalar bildirilmektedir. HBV enfekte transjenik

farelerde direkt mutajenik bir ajanın olmaması durumunda karaciğer hücre rejenerasyonunun hepatosit nekrozuna ikincil olduğu, HBV çeper proteinlerinin (preS1/S2/S) immün yanıtta bağımsız olarak hepatosit üzerinde toksik etkisinin olduğu ve sürekli hücre proliferasyonu, displazi ve 18 aylık bir dönemde de HCC'nin geliştiği gösterilmiştir (34). Ayrıca, transjenik farelerde viral proteinleri eksprese eden hepatositlere karşı immün yanıt hücre rejenerasyonunu tetikleyebilir ve HCC riskini arttırabilir. Yaygın oksidatif DNA hasarı da bildirilmektedir. Karaciğer hücre proliferasyonunun tetiklenmesinin yanısıra viral proteinlerin hepatosit içinde birikmesi, özellikle HBsAg'nin birikip buzlu cam hepatositlere neden olması sitokrom p450 gibi detoksifikasyon yolağını değiştirerek kimyasal karsinogenlerin metabolizmasını arttırabilir. HBV'nin HCC'nin gelişmesinde direkt etkileride olabilir. HBV genomik organizasyonu bakımından oldukça kompakt bir virüstür. Replikasyonunda ters transkripsiyon mekanizmasını kullanmaktadır. Replikasyonu için viral DNA ile hücre DNA entegrasyonu gerekmemektedir. Viral DNA insersiyonu hepatosit proliferasyonu sırasında olmaktadır. HCC'de % 90 oranında viral DNA sekanslarının hücre genomunda entegre olduğu bulunmuştur (35). Bazı hastalarda kanser hücresinde HBV DNA dedekte edilemez. Bu durum transforme fenotipin devamında entegrasyon gerekmediğini göstermektedir. Entegrasyon tümör gelişmeden önce ve birkaç noktada olmaktadır.

Entegrasyon sadece kanser hücresine sınırlı değildir. Genomik entegrasyon akut ve kronik hepatit döneminde de belirlenebilir. HBV'nin entegrasyonu konak hücrenin gen ekspresyonunu direkt veya indirekt olarak modifiye edebilir. Entegrasyon kromozomal instabilite, inkomplet viral proteinlerin sentezi, HBx proteininin sentezinin artması, hücresel gen ve protoonkogenlerde değişiklikler ve insersiyonal mutagenesis (Cis-aktivasyonu) ile sonuçlanabilir. Kromozomal instabilite, kromozom 4q, 16q, 11p ve 17p'de belirlenebilir. Allel kayıpları (LOH) sıktır. Genellikle 15 kromozomdan daha çok kromozomda LOH gözlenmektedir. Olguların yarısından çoğunda allel kaybı kromozomun her iki kolunda da bulunmaktadır. Entegrasyon hücresel DNA'da küçük delesyonlara neden

olabilir. LOH'nın dışında kromozom 17p ve 18q'de translokasyonlar bildirilmektedir. HCC hücrelerinde HBV genleri eksprese edilmektedir. Bu proteinlerin direkt etkileri bilinmemekle birlikte tümör gelişmesinde rol oynayabilirler. HBx proteininin sentezi artmıştır. preS2/preS proteinleri ise düşük konsantrasyonda ve kısa olarak sentezlenmektedir. İnsersiyonel mutagenesis ise oldukça düşük oranlarda bildirilmiştir (36).

HBV ve HCC ilişkisini araştıran çalışmalar HBx proteini üzerinde yoğunlaşmaktadır. HBVx geni oldukça iyi korunur, akut ve kronik infeksiyon sırasında düşük konsantrasyonda küçük bir polipeptid kodlamaktadır. HBx proteini multifonksiyonel bir proteindir. HBx proteininin virüsün yaşam döngüsündeki rolü çok açık değildir. Hücre büyümesini kontrol eden genleri transaktive edebilir ve hepatosit transformasyonunda rol oynayabilir. Go fibroblastlarda proliferasyonu indükleyebilir ve hücre döngüsünün kontrol noktalarının regülasyonunu bozabilir. İn vitro çalışmalarda hücre proliferasyonu HBx proteininin aşırı sentezi ile birlikte bulunmuştur. Ayrıca, HBx transjenik farelerde HCC'ye neden olmaktadır. Bununla birlikte, HBx transjenik farelerde c-myc'le uyarılmış HCC gelişmesini hızlandırmaktadır. Bu veriler HBx proteininin hepatik karsinogenesizde bir tümör *promoter*'ı gibi davrandığını göstermektedir (37).

HBx proteininin transaktivasyon fonksiyonu ve onkogenesizle ilgisi çok açık olmamakla birlikte oldukça önemli olduğuna inanılmaktadır. Bu protein hücre büyümesinde ve apoptoziste rol oynamaktadır. HBV *enhancer*'larını, HIV *longterminal repeat*'larını, class II ve class III *promoter*'ları, c-jun, c-fos, ve c-myc onkogenleri aktive etmektedir. Ayrıca sitokin kodlayan genleri (TNF-alfa ve TGF-B) transaktive etmektedir. HBx direkt DNA'ya bağlanmaz. Transaktivatör etkisini sitoplazmada mitojenik sinyal yolağını veya nükleusta pXbZip sınıfı transkripsiyon faktörleri ile direkt olarak etkilemektedir. HBx proteini ayrıca, DNA onarım faktörlerini de etkilemektedir. HBx proteinin diğer biyolojik aktiviteleri arasında NF-kB'i fosforlayarak nükleer translokasyonuna neden olması vardır. HBx direkt olarak IκB'i bağlamaktadır. Bu mekanizma TNF tarafından tetiklenebilir. Bazı proteazlar HBx proteininin potansiyel hedefleridir. HBx proteininin hücre döngüsü ve yaşayabilirliği üzerindeki etkisi

tartışmalıdır. HBx ekspresyonu hücre proliferasyonunu ve yaşayabilirliğini düzenleyebilir. HBx proteini apoptozisi inhibe edebilir veya provoke edebilir. Bazı çalışmalarda hücre döngüsünün durmasında, transformasyonda inhibisyon ve apoptozisin indüklenmesi bildirilirken, diğer çalışmalarda p53 bağımlı apoptozisi inhibe ettiği bildirilmektedir. Ayrıca, HBx proteini fas ligandını regüle edebilir, E- kaspas 3 aktivitesini inhibe edebilir. HBx' in biyolojik aktivitelerinin değişmesi *wild* tip veya mutasyonun varlığı ile ilgili olabilir. *Wild* tip HBx, apoptozisi indükleyerek hücre döngüsünü inhibe etmektedir. Mutant HBx'in ise apoptotik etkisi yoktur ve hücre döngüsünü inhibe etmemektedir. Transjenik farelerde HBx proteininin hücre canlılığı üzerinde ikili etkisi gösterilmiştir (38).

Akut enfeksiyonda yüksek seviyede HBx proteini apoptosizle birlikte. Kronik enfeksiyonda ise düşük seviyede HBx proteini hücre proliferasyonu ile birlikte.

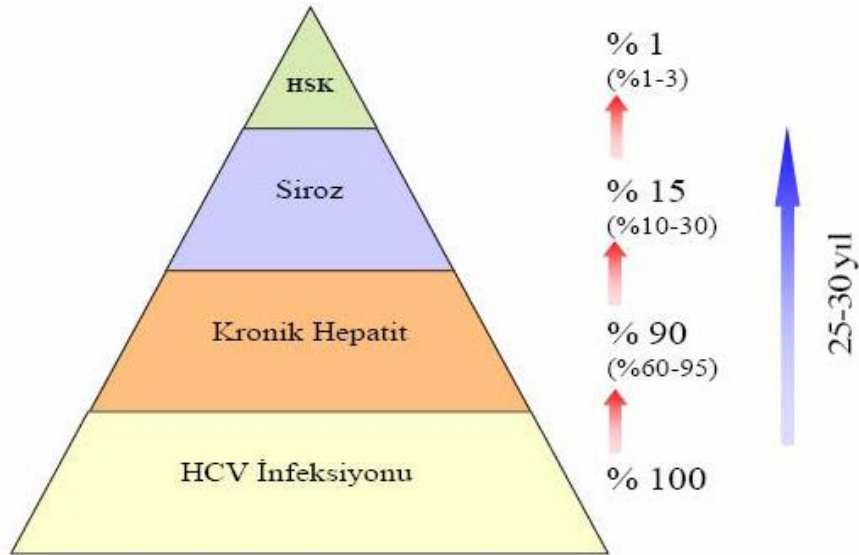
Daha önce söz edildiği gibi viral DNA'nın hepatosit genomu ile entegrasyonu HCC gelişmeden önce olmaktadır. HCC geliştikten sonra tümör hücreleri viral DNA'nın replikasyonuna izin vermezler. Hastaların yaklaşık % 20'sinde HBsAg pozitif bulunmasına rağmen hepatit B virüsü kor antijeni (HbcAg) eksprese edilmemektedir. HBx proteinin biyolojik aktiviteleri oldukça komplekstir. Birkaç sitoplazmik ve nükleer transdüksiyon kaskadını aktive etmesinin yanı sıra p53 ve Retinablastoma (Rb) tümör süpressör genlerini bağlamakta ve inaktive etmektedir. P53 inaktivasyonu ya mutasyon ya da viral ve onkoproteinlerin bağlanması sonucu olmaktadır. HBx proteini gerek in vivo gerekse in vitro olarak bağlamaktadır. HBx'in p53'ü fonksiyonel etkilemesi de bildirilmektedir. Örneğin, HBx p53 ilişkili apoptosizi inaktive etmektedir, p53 bağımlı veya bağımsız nükleotid eksizyon onarımını inhibe etmektedir (38).

Tüm bu etkilerin sonucu olarak HBV altta yatan bir kronik karaciğer hastalığı olmaksızın da HCC'ye neden olabilmektedir.

2.2.1.1.2 Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

Kronik HCV enfeksiyonu HCC gelişimi için major risk faktörüdür. HCC'li hastalarda HCV değişik oranlarda bulunur; HCC'li hastaların İtalya'da % 44-66, Fransa'da % 27-58, İspanya'da % 60-70 ve Japonya'da ise % 80-90 HCV(+) olarak saptanır (21, 39, 40). Ayrıca daha yüksek ancak tanımlanmamış oranda anti-HCV (-) HCC'li hastanın serumunda veya karaciğer dokusunda polimeraz zincir reaksiyonu ile HCV tespit edilebilir. Anti-HCV için ikinci nesil enzim immuntayin testinin kullanıldığı 21 vaka kontrol çalışmasının metaanalizinde HCV ile infekte hastalarda HCV ile infekte olmayanlara göre HCC riskinin 17 kat arttığı saptanmıştır (% 95 GA,14-22) (41). HCV ile infekte olan hastalarda HCC gelişiminin tespiti uzun dönemli kohort çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle zordur.

Bununla birlikte bir tahmin yapmak gerekirse 30 yılın sonunda bu oran % 1-3 arasında değişir(Şekil 2). HCV HCC riskini fibroze sonuçta siroza neden olarak artırır.



Şekil 2.HCV enfeksiyonunun Doğal Seyri

HCV ilişkili siroz tanısı konulduktan sonra, yıllık olarak HCC gelişme oranı % 1-4 arasındadır. Bu oran Japonya'da % 7'lere kadar çıkar. İnfeksiyondan 25-30 yıl sonra siroz oranları % 15-35 arasında değişir (42).

Siroz ve HCC insidansı HCV ile kontamine kan ve kan ürünleri alan bireylerde siroz ve HCC için sırasıyla 14 ve 1 iken (her 1000 kişi yıl için) ve hemofililerde sırasıyla 5 ve 0,7'dir (her 1000 kişi yıl için) . En düşük oranlar 1 defaya mahsus kontamine anti-D immünglobulin tedavisi alan kadınlarda görülmüştür (sırasıyla 1 ve 0 her 1000 kişi yıl için).

HCV ile infekte hastalarda, siroza progresyonda kişiye ve çevreye ait faktörler viral faktörlerden daha önemli gibi görünmektedir. Bu faktörler arasında ileri yaş, virüsle karşılaşma esnasında ileri yaş, erkek cinsiyet, ağır alkol alımı (>50gr/gün), diyabet, obezite, ve HBV veya HIV ile koinfeksiyon sayılabilir (43). HCV'nin genotip, viral yük, alt türleri gibi viral faktörleriyle siroza veya HCC'ye progresyon arasındaki ilişkiyi gösteren güçlü kanıtlar yoktur. HCV ilişkili sirozu olan interferonla başarılı olarak tedavi edilen hastalarda antiviral tedavi HCC riskini ılımlı olarak azaltır (39, 40, 42-49).

Fakat kanıtların çoğunlukla gözlemsel ve non randomize klinik çalışmalardan gelmesinden dolayı kanıt düzeyi zayıftır. Bu çalışmaların çoğundaki randomizasyon eksikliğinden dolayı sağlıklı kişiler ileri düzeyde karaciğer hastalığı (daha fazla HCC geliştirme eğilimindedirler) olanlara göre daha fazla tedavi edilmekte ve bu da tedavi yararlarının abartılmasına yol açmaktadır.

2.2.1.2. Alkol

Ağır alkol alımı günde 50-70 gr/gün'den daha fazla ve uzun süre boyunca alkol alımı olarak tanımlanır ve HCC'nin bilinen bir risk faktörüdür. Düşük veya orta düzeyde alkol alanlarda HCC riskinin belirgin olarak artıp artmadığı açık değildir. Her ne kadar ağır alkol alımı siroz gelişimiyle güçlü olarak ilişkili olarak görülse de, alkolün direkt karsinojenik etkisiyle ilgili çok az kanıt mevcuttur. Ağır alkol alımıyla HCV ve HBV infeksiyon birlikteliğinin sinerjistik etkisini gösteren kanıtlar mevcuttur. Çoğunlukla bu faktörler HCC riskini siroz

gelişimini hızlandırarak artırır. Örneğin Donato ve arkadaşları günde 60 gr'dan fazla alkol alanlarda HCC riskinin lineer olarak arttığını bildirmişlerdir (41). Bununla birlikte HCV birlikteliğinde yalnız alkol alanlara göre HCC riskinin ek olarak 2 kat arttığı saptanmıştır (pozitif sinerjistik etki).

2.2.1.3. Toksik Maddelere Maruziyet

AFB1 Aspergillus sınıfı mantarlar tarafından üretilen mikotoksindir. Bu mantarlar sıcak nemli koşullarda saklanan mısır ve fıstık gibi gıda maddeleri üzerinde kolaylıkla ürer. Hayvan deneyleri AFB1'in güçlü bir hepatokarsinojen olduğunu göstermiştir ve Uluslararası Kansere Araştırma Derneği tarafından karsinojenik olarak kabul edilir. (50) AFB1 oral olarak alındığında, aktif ara molekül olan AFB1 ekso8, 9 epokside metabolize olur, bu molekülde DNA'ya bağlanır ve hasara yol açar. Bunlar arasında p53 tümör süpresör genin karakteristik mutasyonunda yer alır (p53249 ser) (51). Bu mutasyon aflatoksinin endemik olduğu bölgelerdeki HCC'lerin % 30-60'da gözlenir (52, 53).

Şangay'da (Çin) yapılan kısa dönemli prospektif çalışmalarda AFB1 ile kronik HBV enfeksiyonu arasında etkileşimde bildirilmiştir.

Aflatoksin metabolitlerinin idrar yoluyla atılması HCC riskinde 4 kat artışla ilişkiliyken, HBV enfeksiyonu riski 7 kat artırır. Hem AFB1 metabolitlerini atan hemde HBV taşıyan bireylerde HCC riski dramatik olarak 60 kat artar (54). AFB1'e maruziyetin problem olduğu bölgelerde, kronik HBV enfeksiyonunun prevalansı yüksektir. HBV'ye karşı aşılama major koruyucu taktik olmakla birlikte, kronik olarak enfekte olan bireyler AFB1 maruziyetinin azaltılmasında yarar görebilir. Çin ve Afrika'da bu durumu uygulama yönünde girişimler yapılmaktadır (17,53).

Fabrika işçilerinde vinil kloride maruziyetle karaciğerin angiosarkomu arasında ilişki saptanırken, karaciğer tümörlerinin diğer histolojik formlarıyla arasında ilişki saptanmamıştır. Boffetta ve arkadaşlarının yaptığı bir

metaanalizde kanser ilişkili mortaliteyle mesleksel olarak vinil kloride maruz kalma arasında ilişki saptanmıştır (55).

2.2.1.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Birçok HCC ve kriptojenik sirozun altında non alkolik karaciğer hastalığı ileri formları yer alır, bu durum non alkolik steatohepatit (NASH) olarak da adlandırılır. Kronik karaciğer hastalığı ve HCC için risk faktörlerini değerlendiren birçok çalışma hastaların çoğunluğunda HBV, HCV veya ağır alkol alımını saptamamıştır (% 30-40). Bir kez siroz veya HCC tanısı koyulduğunda NASH'ın patolojik özelliklerini saptamak zordur. Birçok klinik zeminli vaka kontrol çalışmasında kriptojenik sirozu olan HCC 'li hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu kesin tanımlanmış viral ve alkolik etyolojisi olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla NASH'ı düşündüren klinik ve demografik bulgular (kadınların hakimiyeti, diyabet ve obezite) saptanmıştır (57-59).

Örneğin, Regimbeau ve arkadaşları HCC nedeniyle rezeksiyon yapılmış 210 hastayı incelemişler ve 18'inde (% 8,6) kronik karaciğer hastalığı için tanımlanabilir bir neden bulunulamamış ve alkolik ve viral hepatiti olanlarla karşılaştırıldığında sırasıyla daha yüksek obezite (% 50, >% 17, % 14) ve diyabet (% 56, % 17, % 11) prevalansı saptanmıştır (59, 60).

NASH' den HCC' ye progresyonu gösteren çok az prospektif çalışma kanıtı mevcuttur. NASH tanısından yıllar sonra HCC gelişimini tanımlayan çok az vaka takdimleri ve küçük vaka serileri mevcuttur (61-63). Toplum zeminli retrospektif bir kohort çalışmasında, Olmsted Kasabası Minnesota'da NASH tanısı alan 420 hasta ortalama süre olarak 7,6 yıl boyunca takip edilmiş ve bu çalışmada karaciğer hastalığı ölüme üçüncü sıklıkta neden olarak (13. önde gelen neden olarak genel Minnesota popülasyonu ile karşılaştırıldığında) vakaların 7'sinde (% 1,7) görülmüştür. 21 hastaya (% 5) siroz tanısı koyulmuştur ve bunların 2 tanesinde HCC gelişmiştir (64). Bununla birlikte HCC ve NASH ilişkisi için en zorlayıcı kanıt HCC'nin, aslında

NASH'la güçlü olarak ilişkili 2 durum olan obezite ve diyabetle karşılaştırılmasından indirekt olarak gelmektedir.

2.2.1.5. Obezite

ABD'de 900.000'den fazla bireyin 16 yıl boyunca takip edildiği prospektif bir kohortta normal vücut kitle indeksi olan erkeklerle karşılaştırıldığında yüksek vücut kitle indeksi olan erkeklerde (35-40 arası değişen) karaciğer kanseri ilişkili mortalitede 5 kat artış saptanmıştır (65). Aynı çalışmada, kadınlarda karaciğer kanseri riski artmamış olarak saptanmıştır (rölatif risk 1,68) (65). İsveç ve Danimarka'dan iki ayrı populasyon zeminli kohort çalışması normal vücut kitle indeksi olanlarla karşılaştırıldığında obez erkek ve kadınlarda artmış HCC riski saptamıştır (artmış rölatif risk 2-3 kat) (55, 66). Obeziteyle, özellikle abdominal obeziteyle ilişkili olan insülin direnci hepatik steatoza belirgin olarak katkıda bulunur (67, 68). Giderek artan oranda steatozun gelişimi daha ciddi nekroinflamatuvar aktiviteyle ve fibrozisle ilişkilidir (60, 69-75). Belirgin steatozun varlığında fibrozise progresyon oranları da yüksektir ve bazı çalışmalar steatozdaki artışın fibrozise progresyonun bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (70, 76). Sonuç olarak, ciddi metabolik bozuklukları olanlarda karaciğer hastalıkları daha sık oluşur (77).

2.2.1.6. Diyabetes Mellitus

Diyabet NASH gelişimi üzerinden hem kronik karaciğer hastalığı hemde HCC gelişimi için ileri sürülen bir risk faktörüdür. ABD, Yunanistan, İtalya, Tayvan ve Japonya'dan birçok vaka kontrollü çalışma diyabetle (sıklıkla tip II DM ile) HCC arasındaki ilişkiyi araştırmıştır.

En az 8 çalışma diyabetle HCC arasında pozitif ilişki saptarken, 2 çalışma anlamlı olmayan pozitif ilişki ve 1 çalışmada negatif ilişki saptamıştır. Bu konudaki kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarının potansiyel hatası maruz kalınan faktörle (diyabet) sonlanım arasındaki (HCC) geçici ilişkileri sezmedeki güçlüğüdür. Bu problem HCC'nin risk faktörlerini gözden

geçirirken önemlidir çünkü sirozu olan hastaların % 10-20'si diyabetiktir ve daha geniş sayıda hastadada bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur. Bundan dolayı bu hastalarda diyabet sirozun bir sonucu olabilir. Son dönemde yapılan bir kohortta HCC insidansına bakılmış (173.643 diyabetik ve 650.620 diyabeti olmayan hastada) ve bu çalışmada diyabeti olanlarda HCC insidansının iki kat arttığı ve bu oranın uzun dönemli takip edilenlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (78).

Her ne kadar birçok çalışma HCC'nin düşük oranda görüldüğü bölgelerde yapılmış olsa da diyabet Japonya gibi HCC insidansının yüksek olduğu bölgelerdede belirgin bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak bu konuda diyabetin süresi ve tedavi altında olup olmaması ve muhtemel karıştırıcı faktörler olan diyet ve obeziteyi de inceleyecek ek araştırmaların yapılması gerekmektedir.

2.2.1.7. Sigara

HCC'nin hem düşük hemde yüksek insidansta görüldüğü bölgelerde sigaranın HCC ile ilişkisi 50'den fazla çalışmada araştırılmıştır. Neredeyse tüm ülkelerde hem pozitif ilişki hemde ilişkisinin olmadığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Pozitif sonuç bulunan çalışmaların çoğunluğunda etkiler HBV, HCV, genetik polimorfizm ve diğer maruziyetlere göre belirlenmiş subgruplarla sınırlandırılmıştır. Sigara ve alkolün birlikteliğinde alkol kullanımının güçlü etkisi tamamen dışlanamamıştır. Birlikte değerlendirildiğinde sigaranın HCC gelişimi üzerine etkisi zayıf gibi durmaktadır ve genel populasyonun belirli bir kesmiyle sınırlı gibi durmaktadır. Bununla birlikte yoğun olarak kadınların bulunduğu gruplardan oluşan iki çalışmada pozitif ilişki saptanması nedeniyle, kadınlardaki atfedilen riskin erkeklerden daha yüksek olduğu söylenebilir (82,83).

2.2.1.8. Oral Kontraseptifler

Karaciğer neoplazilerinde oral kontraseptiflerin (OKS) muhtemel rolüyle ilgili deneysel bulgular mevcuttur. Hepatositlerde nükleer östrojen reseptörleri bulunur ve HCC'de miktarı artar. Bu durum hepatik neoplastik dokudaki

hormonal yanıtılığı gösterir. OKS'lerin östrojen ve progesteron komponentleri hayvanlarda karaciğer tümörü gelişimini uyarırlar (84). Östrojenin proliferasyon oranlarını artırarak karaciğer neoplazisine neden olduğu düşünülmektedir, böylelikle spontan mutasyon oranlarını artırırlar (85). OKS kullanan kadınlarda yapılan birçok çalışma hepatik cell adenoma ve fokal nodüler hiperplazi gibi benign karaciğer tümörlerinin gelişimi için artmış risk saptamışlardır (86). Küçük vaka serilerinde OKS kullanımı HCC, miks hepatosellüler ve duktal karsinoma, kolanjiokarsinoma ve hepatoblastoma gibi malign karaciğer tümörleriyle ilişkili olarak bulunmuştur (87). OKS ile artmış HCC riski arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik kanıtlar yetersizdir. Genellikle vaka sayısının az olduğu çalışmalarda, OKS ile HCC arasındaki muhtemel ilişki araştırılmıştır.

Toplam 739 vaka ve 5223 kontrolün katıldığı 12 vaka kontrol çalışmasının gözden geçirilmesinde OKS kullanımıyla HCC riski arasındaki ilişki araştırılmıştır (88). 12 çalışmanın tahmini havuzlanmış risk oranı düzeyleri (sadece yaş ve cinsiyet uyumlu) 1,57 (% 95 GA, 0,96–2,54, $p<0,07$) olarak saptanmıştır. Bu çalışmaların sekiz tanesi ayarlanmış risk bildirmişlerdir (yaş ve cinsiyete ek olarak); tahmini havuzlanmış oran 1,45 olarak bulunmuştur. (% 95 GA, 0,93–2,27, $p<0,11$). 6 çalışma, uzun süreli (>5 yıl) OKS kullanımıyla HCC riskinde 2-20 kat arasında belirgin artmış risk saptanmıştır. Ancak OKS kullanımıyla HCC riski arasında ilişkiyi kurmak için kanıtlar yetersizdir. Ayrıca yeni düşük doz OKS'lerle ilgili bu konuda yeterli bilgi yoktur.

2.2.1.9. Hemokromatozis

HFE mutasyonu yönünden homozigot olan bireylerde HCC riskini belirleyen çok az populasyon tabanlı risk tayin metodu mevcutken, taşıyıcılarda riskle ilgili herhangi bir veri yoktur (heterozigotlarda). Çok uluslu veri kaynaklarını kullanan İsveç'te düzenlenen populasyon tabanlı bir çalışmada herediter hemokromatozisi (çoğunlukla C282Y mutasyonu yönünden homozigot) olan 1800 hastada HCC insidansında 1,7 katlık bir artış saptanmıştır. Başka referans merkezlerdeki seçilmiş hemokromatozis

vakalarında daha yüksek HCC riskleri belirtilmiştir, bununla birlikte bu oranlar seçim hatalarına bağlı şişirilmiş oranlar olarak kabul edilmiştir. HFE mutasyonu olan HCC'li hastaların oranı belli değildir ve homozigot mutasyonlar için düşük olması muhtemeldir (referans merkez küçük vaka serilerinde % 3 ve 144 vakalık bir seride % 5 olarak saptanmıştır) (89, 90). Her ne kadar siroz olmayan HCC'li vakalarda HFE mutasyonlarının prevalansı beklenenden daha yüksek olduğu gösterilsede halen bu durum belirsizliğini korumaktadır (91). Benzer olarak, HFE mutasyonlarıyla viral hepatit arasında HCC riskini artırmada pozitif etkileşimlerinin olduğunu gösteren sadece ön veriler mevcuttur ve bunların daha büyük çalışmalarla doğrulanması gerekir (92). HFE yönünden heterozigot olan HCC'li vakaların oranları daha yüksek olsada kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olup olmadığı belirli değildir. C282Y heterozigotların klinik vaka serilerindeki oranları % 4 ile en yüksek % 11,8 ile 12,5 arasında değişmektedir (90, 93, 94). Kontrollerle sirozlu vakaların (HCC'si olmayan) karşılaştırmalarında çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemekte veya riskte 3 kat artış gibi tartışmalı sonuçlar sergilemişlerdir (93, 94). HCC'li vakalar kontrolle karşılaştırdığında H63D mutasyonunun artmış prevalansı yönünden herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (94).

2.2.1.10. Diyet

HCC etyolojisinde alkol kullanımı ve aflatoksin kontaminasyonu dışında diyetin rolü açık değildir. Diyetteki antioksidanlar özellikle selenyum ve retinoik asitin hayvanlardaki karaciğer tümörü gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Tayvan'lı erkeklerde yapılan bir kohort çalışmasında, düşük sebze tüketimi HCC riskinde istatistiksel olarak anlamlı artışla ilişkili olarak bulunmuştur ve bu etki kronik HBV kronik taşıyıcıları ve sigara içenlerle sınırlandırılmıştır (95). Bu çalışmada kronik hepatit B taşıyıcılarında serum retinol seviyelerinin bazal seviyeleri ileride gelişebilecek HCC riskiyle ters orantılı olarak bulunmuştur. Aynı kohortta ayrıca düşük serum selenyum seviyelerinin artmış HCC riskiyle ilişkili olduğu yönünde bildirilerde olmuştur (96). Hastane tabanlı yapılan bir vaka kontrol çalışmasında yüksek düzeyde

süt, yoğurt, beyaz et, yumurta ve meyve alımının HCC riski yönünden iyi yönde olan etkilerinden bahsedilmiştir (97). Japonya'da atom bombası sonrası yaşayanlarda yapılan bir çalışmada HBV ve HCV infeksiyonlarına göre ayarlama yapıldıktan sonra yüksek düzeyde izoflavinden zengin miso çorbası ve tofu tüketenlerde HCC riskinde ortalama % 50 azalma bildirilmiştir (98). Diğer taraftan Atina'da yapılan küçük vaka kontrollü bir çalışma HCC riskiyle spesifik gıda grupları ve beslenme elementleri arasında ilişki saptamamıştır.

Birçok epidemiyolojik çalışma kahve içimini karaciğer enzimlerinde artış riskinde ve siroz riskinde azalmayla ilişkili bulmuştur. Hayvan çalışmaları kahvenin karaciğer karsinogenezini azalttığını göstermiştir. Dahası kahve içimi insulin seviyelerinde ve tip 2 diyabet riskinde azalmayla ilişkilidir. Japonya'da ve Güney Avrupa'da kahve alımıyla HCC arasındaki ilişkiyi inceleyen en az 9 çalışma gerçekleştirilmiştir. En az 5 vaka kontrollü çalışmada kahve içiminin azalmış HCC riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (günde 2-4 fincan kahve içimi hiç almamaya göre % 25-75 risk azalmasıyla ilişkili olarak bulunmuştur) (99-103). Üç kohort çalışmada kahve alımıyla gelecekte HCC riski arasında ilişki bildirilmiştir (104-106). Bu çalışmaların ikisinde günde 1 fincan veya daha fazla kahve alımıyla HCC riskinde belirgin azalma saptanırken, diğer çalışmada doz bağımlı bir ilişki gözlenmiştir (1-2 fincanla % 20 azalma ve >5 fincandan fazla alımda % 75 azalma) (105). Genel olarak, veriler kahve içimiyle riskte ılımlı azalma olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaların bir çoğu HCC ve kronik karaciğer hastalığı için düşük riske sahip, uygun karşılaştırmacı olmayan genel populasyon kontrollerinde gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte karaciğer hastalarının ikinci kontrol grubu olarak kullanıldığı çalışmalarda kahve tüketimiyle HCC arasındaki ters ilişki sebat etmiştir (99, 101, 104-106).

2.3. Etyopatogenez

HCC çoğunlukla risk faktörlerinden birini veya bir kaçını taşıyan hastalarda yıllar içinde gelişen bir kanserdir. Hepatositlerin gen yapısında meydana gelişen mutasyonlar, tümör supressör genlerin devre dışı

kalmasına veya pro-onkojenik genlerin aktif hale gelmesine yol açmaktadır. HCC'de siroz zemininde gelişen displastik nodüllerin önemli bir kısmının zaman içinde malign karakter geliştirdiği bilinmektedir. Siroz zemininde değişik faktörlerin bir arada HCC oluşmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir.

Insulin like Growth Factor-II reseptör (IGF-IIr), hücre membran reseptörü olup apoptozisin aktivasyonunda ve anti-apoptotik sitokinlerin inaktivasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Siroz zemininde gelişen HCC hücrelerinde IGF-IIr'nün önemli oranda kaybolduğu gösterilmiştir (107).

Diğer bir faktör de "DNA mismatch repair" genlerinde oluşan mutasyondur. "DNA mismatch repair" geninde oluşan değişiklikler, bir mikrosatellitte meydana gelen tekrarlanan ünitelerin sayısını artırır ve buna mikrosatellit instabilitesi denir. HCC dokularında ve henüz HCC gelişmemiş displastik nodüllerde mikrosatellit instabilitesi saptanmıştır (108).

Bunun dışında bir çok kromozom anomalisi, özellikle telomerlerin kısalması birlikteliği görülebilir. Kronik inflamasyon durumunda hücre hasarı ile beraber yerine yeni hepatositlerin gelmesi ile hücre çoğalması artarak genetik anomalilerin birikmesine yol açar. Tekrarlanan bölünmelerin her defasında kromozomların sonunda bulunan telomerler son kısmında bulunan 45-60 nukleotidi kaybederler. Bunu telomeraz enzimi gerçekleştirir. Hücre bölünmesi devam ettiği sürece, telomerlerin kısalması kritik bir değere gelir ve bu değerden sonra artık hücre bölünmesi gerçekleşmez. HCC hücrelerinde telomerlerin çok kısa olduğu saptanmıştır. Bu da HCC hücrelerinin diğer hücrelerden daha fazla bölündüğü ve telomerlerin kritik kısalığa gelmesine rağmen hücre çoğalmasının artarak devam ettiğini gösteren bir bulgudur.

HBV enfeksiyonu ve taşıyıcılığı durumu HCC oluşumunda en önemli risk faktörüdür. Üç mekanizma kronik HBV enfeksiyonunda HCC oluşumuna katkıda bulunabilir. Bunlar HBV enfeksiyonuna bağlı kronik inflamasyonun tetiklediği oksidatif stres faktörleri ve siroza bağlı faktörler, HBV-DNA'sının

hepatosit DNA'sına entegre olarak karsinogenezi indüklemesi ve HBV'nin X geni proteininin aktivitesidir. Hepatit B virüs DNA'sı, hepatosit DNA'sının herhangi bir yerine rastgele olarak entegre olabilir. Bu entegrasyon DNA'nın düzenleyici genlerinde bozukluklara yol açarak kromozomal instabiliteye yol açabilir. HBV genomunun kodladığı X antijeni malign değişime yol açabilir. Bunu bir çok mekanizma ile yapabilir. X antijeninin hücre çoğalmasını artırdığı, tümör supressör genlere bağlanarak inaktive ettiği ve DNA onarım mekanizmalarını bozduğu belirtilmektedir.

HCV ise RNA virüsü olması nedeniyle hepatosit DNA'sına bağlanamaz ancak HCV proteinlerinin hepatik karsinogeneizde rolleri olduğu düşünülmektedir. HCV core peptidi apoptoz veya hepatosit proliferasyonunda görevli enzimlere bağlanarak bunların fonksiyonlarına etki edebilir. Yapılan çalışmalarda p53 geninin, tümör nekrozis faktör reseptör 1'in, Fas sisteminin, nükleer faktör-kappa B ve hücre siklusu regülatör proteinlerinin değişikliklere uğradığı belirlenmiştir (109). Ancak HCV enfeksiyonunda henüz siroz yokken hastalarda HCC gelişme olasılığı çok düşüktür.

Etyopatogeneizde rol alan diğer etkenlerden demir, bakır birikimi ve karaciğer yağlanması özellikle hepatositlerde oksidatif strese bağlı oluşan genomik anomaliler sonucu HCC oluşumuna yol açtığı öne sürülmektedir.

2.4. Klinik

Hastaların çoğunda erken dönemde belirgin bir yakınma yoktur. Kompanse sirozlu hastalarda ani gelişen asit, ensefalopati, sarılık, veya varis kanaması gibi karaciğer yetmezliği belirtilerinin ortaya çıkması HCC açısından önemlidir. Bu belirtiler tümörün hepatik veya portal vene invazyonu, veya arteriovenöz şant durumunun göstergesi olabilir (110). Sağ üst kadranda belli belirsiz bir karın ağrısı, beraberinde halsizlik, kilo kaybı, erken doyma hissi, veya üst batında ele gelen kitle gibi yakınmalar eşlik edebilir. Daha az sıklıkla görülen bulgular:

- Tıkalıcı sarılık, tümörün safra yollarına invazyonu, intrahepatik kanala basısı, veya daha nadiren hemobili durumunda ortaya çıkmaktadır
- Diarre
- Kemik ağrısı veya dispne, uzak metastaz sonucu ortaya çıkmaktadır
- Batın içi kanama tümör rüptürü belirtisidir, hastalarda ani gelişen karın ağrısı, distansyon belirtisi, veya ani hematokrit değerlerinde düşme ve hipotansyon gelişebilir, ve sıklıkla periton lavajı veya laparotomi ile tanı konur
- Ateş, santral tümör nekrozu sonucu görülebilir
- Paraneoplastik sendromlar; hipoglisemi, eritrositozis, hiperkalsemi, veya ciddi diarre görülebilir.(111)

HCC hastalarında görülen yakınmalar **Tablo-2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2: HCC hastalarında görülen yakınmalar

1. Sağ üst kadranda ağrısı
2. Halsizlik
3. Kilo kaybı
4. Ateş
5. İştahsızlık
6. Sarılık
7. Asit
8. Ensefalopati
9. Önceki karaciğer hastalığının kötüleşmesi

HCC hastalarında fizik muayene bulguları genellikle altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak (splenomegali, asit, sarılık, veya dekompanse sirozun diğer bulguları) ortaya çıkmaktadır (112).

Laboratuvar tetkikleri genellikle non-spesifiktir. Sirozlu HCC hastalarının çoğunda trombositopeni, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, ve hipoprotrombinemi görülebilir. Hafif anemi ve diüretik kullanımı sonucu elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz) görülebilir. Serum aminotransferazlar, ALP ve GGT değerleri çoğunlukla anormal olmakla beraber non-spesifiklerdir (113).

Hastaların %10-20 arasında tanı esnasında metastatik yayılım saptanmaktadır (114-120). Ekstrahepatik metastaz genellikle tümör boyutu >5cm çapında olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. En sık yayılım gösterdiği bölgeler; akciğerler, intraabdominal lenf nodları, kemik, beyin, ve adrenal bezlerdir (114, 117).

2.5. Hepatosellüler Karsinomda Tanı ve Tarama Yöntemleri

HCC tanısı spesifik patognomonik belirtilerinin olmaması ve karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi olması nedeniyle gecikmektedir, dolayısıyla hastaların çoğu tanı esnasında uygun tedavi açısından geç kalmaktadırlar (121-122). Tanı sonrası sağkalım ortalama 6 ile 20 ay arasında değişmektedir (123). Büyük tümör boyutu, vasküler invazyon, fonksiyonel statüsün kötüleşmesi ve nodal metastazlar kötü prognozün göstergesidirler (124,125).

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberine uygun olarak, altta yatan karaciğer hastalığı (örn., siroz, kronik viral hepatit hepatitler) olan bireylerde serum AFP değerinde yükselme varsa HCC açısından ileri tetkikler istenmelidir (124). Bu hastalara ilk tanı basamağı olarak, karaciğere yönelik BT (bilgisayarlı tomografi) taraması ve/veya MR (magnetik rezonans) tetkiki yapılmalıdır (126). Lezyon hipervasküler, T2 sinyal intensitesinde artış, venöz invazyonu özellikleri içeriyorsa, veya AFP yüksekliği eşlik ediyorsa, tanı genelde kesin HCC'dir.

Siroz olmayan hastalarda bir karaciğer kitlesi özellikle hipervasküler özelliğe sahip ise hemanjiyom veya fokal nodüler hiperplazi dışında HCC ön planda düşünülmelidir. Eğer tanıya özgün bulgu yoksa, biyopsi almak gereklidir.

AASLD rehberine göre altta yatan kronik karaciğer hastalığı (kronik viral hepatit, veya herhangi bir nedenli siroz) olan hastalarda tarama amaçlı yapılan tetkiklerde veya rastlantısal olarak karaciğerde kitle saptanması durumunda kitlenin boyutuna göre HCC açısından değerlendirilmelidir:

□ Takip (surveillance) amaçlı yapılan USG tetkikinde, <1 cm çapında nodülün saptanması durumunda, 3 ve 6 ay aralıklarla ultrasonografik takip

gerekmektedir. 2 yıllık takip sonucunda kitle boyutunda değişiklik yoksa, hasta tekrar rutin takip programında izlenmelidir.

□ Sirotik karaciğerin USG taramasında ortaya çıkan 1-2 cm arası boyutta nodül saptanması durumunda ileri tetkik amaçlı 2 ayrı dinamik tetkik (BT taraması, kontrast USG, veya kontrastlı MR) istenmelidir. İki görüntüleme tetkikinde lezyon HCC açısından tipik özelliklere (hipervasküler, portal/venöz faz tutulumlu) sahip ise HCC tedavisine başlanmalıdır. Eğer bulgular HCC açısından uyumlu değil veya vasküler profili uymuyorsa, lezyondan biyopsi alınmalıdır.

□ Eğer nodül boyutu >2 cm ve dinamik görüntüleme tetkikleri sonucunda HCC ile uyumlu ise, ek olarak AFP değeri >200 ng/mL ise biyopsiye gerek yoktur. Bununla birlikte, görüntüleme tetkiklerinde vasküler profil özgü değilse veya siroz olmayan karaciğer dokusunda nodül saptanırsa biyopsi almak gerekmektedir.

□ Küçük lezyonlardan elde edilen biyopsi örnekleri deneyimli patoloji uzmanları tarafından incelenmelidir. HCC açısından negatif sonuçlanan hastalar 3-6 ay aralıklarla nodülün kaybolması, büyümesi, veya HCC'ye dönüşme ihtimali göz önünde bulundurularak USG veya BT ile izlenmelidir. Eğer lezyonda büyüme veya HCC açısından önemli değişiklikler saptanırsa biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir.

2.5.1. Serum Markerları

HCC' de sıklıkla marker olarak AFP değerlerine bakılmaktadır. Serum AFP değerinin sirozlu hastalarda yükselmesi HCC gelişimi açısından önemli olabilir. Yüksek riskli hastalarda serum AFP değerinin >500 ng/ml olması (normal laboratuvar değeri 10-20 ng/ml) HCC açısından kesin tanı olarak kabul edilirse de (127), AFP değeri düşük olan hastalarda tarama amaçlı yapılan incelemeler sonucu HCC tanısı konulmaktadır (128,129).

Diğer birçok serolojik serum markerleri, örn. des-gamma-carboxy prothrombin HCC tanısında tek başına veya AFP ile birlikte kullanılmaktadırlar. Des- gamma-carboxy prothrombin (PIVKA II) değerleri < 3cm çapındaki tümörlerde daha düşük saptanmakta (130,131) ve anormal

protrombin düzeyleri de serum AFP düzeyi ile uyumsuzluk göstermektedir (130,132). HCC'de araştırma aşamasında olan diğer markerler de (Tumor-associated isoenzymes of gammaglutamyl transpeptidase, Urinary transforming growth factor-beta-1, Serum alpha-L-fucosidase activity) mevcuttur.

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

HCC'de tanı amaçlı ultrasonografi, BT (bilgisayarlı tomografi), MR (manyetik rezonans) ve anjiyografi gibi görüntüleme tetkikleri kullanılmaktadır. Ultrasonografi genellikle AFP değeri ile birlikte tarama amaçlı kullanılmaktadır. Görüntüleme tetkiklerinde tipik görünüm (kitle), AFP yüksekliği ve uygun klinik bulgular mevcudiyetinde genelde HCC tanısı kesinleşmektedir.

2.5.3. Tarama ve Takip (surveillance) Programı

AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) rehberine uygun tarama ve takip (surveillance) gerektiren hasta grubu **Tablo 3'**de gösterilmiştir.

Tablo 3: Tarama ve takip (surveillance) önerilen hastalar (AASLD 2003)

HBV taşıyıcıları ≥40 yaş Asyalı erkekler
≥50 yaş Asyalı kadınlar
Tüm sirozlu HBV taşıyıcıları
Her yaşta, ailesinde HCC olan kişiler
≥20 yaş Afrikalılar, Afrika kökenli Amerikalılar
Siroz hastaları (HBV dışı)
Hepatit C
Genetik Hemakromatozis
Primer Biliyer Siroz
Alkolik karaciğer sirozu

HCC gelişimi açısından yüksek riskli hastalar takip (surveillance) programına alınmalıdırlar. Takip amaçlı hastalara 6-12 ayda bir ultrasonografi incelemesi ve AFP bakılmalıdır.

2.5.4. Karaciğer Biyopsisinin Rolü

HCC'de karaciğer biyopsisinin rolü önemli bir tartışma konusudur. Neredeyse diğer kanser tiplerinin hemen hepsinde tanı koymada histopatolojik doğrulama gereklidir. 2 cm'den büyük lezyonlarda HCC tanısının koyulmasında hem EASL hemde Birleşik Organ Paylaşım Programının kriterleri biyopsiyi gerektirmemektedir (133). Yüksek kaliteli görüntüleme yöntemleri ve bu yöntemleri okumada yeterli uzmanların olmadığı yerlerde, 2 cm'den küçük lezyonlarda biyopsi önerilir. İnvazif biyopsiyle küçük ama kesin olan seeding riski mevcuttur. Seeding prevelansı % 0,003 ile % 5 arasında bildirilmektedir (134,135-137).

Bununla birlikte, hastaların çoğunluğu subkutan tümör depositlerinin ekzisyonu ile tedavi edildiğinden bu durumun metastatik hastalığa yol açıp açmadığı veya sürviyi kötüleştirip kötüleştirmede açık değildir. Ayrıca 2 cm'den küçük lezyonlarda yanlış negatif biyopsi oranı yaklaşık % 30-40 arasındadır (134). Bundan dolayı negatif bir biyopsi sonucu hepatosellüler kanser tanısını tamamen dışlamaz.

2.6. Patoloji

Histolojik özelliklerine göre HCC iyi diferansiye formdan (normal hepatositlere benzer hücre yapısı) multinükleer anaplastik tümör dev hücresi özelliklerine sahip olan kötü diferansiye lezyonlara kadar değişiklikler göstermektedir. Büyük tümörlerde sıklıkla santral nekroz gözlenmektedir (138). Dünya Sağlık Örgütü tarafından trabeküler, asinar, kompakt ve şiröz olarak alt histolojik tiplerine ayırmaktadır. Ayrıca fibrolamellar tip olarak tanımlanan, HCC'lerin %1'ini oluşturan, daha genç hastalarda ve normal karaciğer zemininde gözüken özel bir histolojik tipi mevcuttur. Büyüme ve yayılım özelliklerine göre HCC infiltratif, genişleyen, multinodular veya mixed tip olarak ayırd edilir.

2.7. Evreleme

Kanserin evrelemesi hastalığın prognozu ve uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından çok önemlidir. HCC için farklı gruplar veya ülkeler tarafından geliştirilen bir çok evreleme sistemi mevcuttur ve son dönemde hangi evreleme sisteminin HCC'de prognozu belirlemede en iyi olduğu tartışılmaktadır. HCC hastalarında sağkalım açısından 4 anahtar etken çok önemlidir:

1) altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti; 2) tümör büyüklüğü; 3) tümörün etrafındaki yapılara yayılımı; 4) metastaz durumu (139-143).

AJCC (The American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemi 2002'de yeniden gözden geçirilerek düzenlenmiştir, bu sistemin HCC'de prognozu belirlemede tümörün vasküler invazyonu (144-145) ve karaciğerin fibrozis derecesi (146-149) gibi özellikleri mevcuttur. Ancak, altta yatan karaciğer hastalığı durumu, karaciğerin fonksiyonel açıdan değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. 5 yıllık sağkalım hızı: Evre I'de %55, Evre II'de %37, Evre III'te %16 olarak bildirilmiştir (145).

2.7.1. Okuda sistemi

Tümör boyutu çok geniş bir eksenle değerlendirilmektedir ve sirozun ciddiyetini gösteren üç değeri (asit durumu, serum albümin ve bilirubin değerleri) kapsamaktadır (**Tablo 4**) (139). Bir çalışmada tedavi olmamış hastalarda Okuda evreleme sistemine göre sağkalım; I. Evrede 8.3 ay, II. Evrede 2.0 ay, III. Evrede 0.7 ay olarak bildirilmiştir (139).

Okuda sisteminde vasküler invazyon veya nodal metastaz mevcudiyeti değerlendirilmemektedir, dolayısıyla cerrahi tedavi açısından yetersiz kalmaktadır.

Tablo 4: HCC’de Okuda klasifikasyonu

	Puanlar 0	1
Tümör boyutu	karaciğerin < %50	karaciğerin > %50
Asit	yok	Var
Albümin (g/dl)	≥ 3	< 3
Bilirubin (mg/dl)	< 3	≥ 3
Okuda evre I, 0 puan; Okuda evre II, 1 veya 2 puan; Okuda evre III, 3 veya 4 puan		

2.7.2.CLIP Skorlama Sistemi

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) skorlama sistemi HCC prognozu açısından son dönem geliştirilmiş bir evreleme sistemidir. Tümörle ilişkili özellikler (makroskopik tümör yapısı, serum alfa-fetoprotein düzeyi, ve Portal ven trombozu mevcudiyeti) ile beraber siroz ciddiyeti beraber değerlendirilerek 0’dan 6’ya kadar derecelendirilmektedir (**Tablo 5**).

Farklı jeografik bölgelerde yapılan çalışmalar sonucu, özellikle cerrahi dışı tedavi (örn. transarteriyel kemoembolizasyon) uygulanan hastalarda sağkalım değerlendirmesinde CLIP skorlama sisteminin TNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (140, 150, 151 - 154).

Doğrulama çalışmalarında, ortalama sağkalım hızı CLIP 0, 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 evrelerinde; sırasıyla 31, 27,13, 8, 2 ve 2 ay olarak bildirilmiştir (150).

Tablo 5: HCC'de CLIP skarlama sistemi

	Skor		
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Tümör morfolojisi	Tek nodül ve %50 büyüme	Multinodüler ve %50 büyüme	Masif veya %50 büyüme
AFP (ng/ml)	<400	>400	
Portal ven trombozu	Yok	Var	
AFP, α fetoprotein. Erken evre (0 puan); intermediate (ara) evre (1-3 puan); ileri evre (4-6 puan).			

2.7.3. Barselona Klasifikasyonu

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) evreleme sistemi 4 evreden oluşmaktadır, primer lezyonun büyüklüğü, performans durumu, konstitüsyonel semptomlarının mevcudiyeti, vasküler invazyon, ekstrahepatik yayılım ve Okuda evrelemesini içermektedir (**Tablo 6**) (155).

Son iki karşılaştırılmalı çalışmada, cerrahi tedavi planlanan hastalarda diğer prognostik modellere (AJCC TNM sistemini de içeren) göre BCLC sisteminin daha üstün olduğu bildirilmiştir (156-157).

Erken evre (A) hastaları asemptomatiktirler ve tümör radikal tedaviler açısından uygundur. Ara (intermediate) evre (B) hastaları asemptomatiktirler ve HCC multinodülerdir. İleri (advanced) evre (C) hastaları semptomatiktirler, vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım mevcuttur. D evresi hastalar hem Okuda III evresiyle, hem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu klas 3 ve 4 ile uyumludur. B ve C evresi hastalar cerrahi tedavisi açısından uygun olmasalar da, palyatif tedavi veya yeni ajanlarla tedavi (faz II çalışmaları veya kontrollü randomize çalışmalar yöntemlerinden fayda görebilirler. Evre D hastaları son derece kötü prognozlu olup, ancak semptomatik tedavilerle izlenmelidirler.

Tablo 6: HCC’de BCLC evrelemesi

Evre	PST	Tümör evre	Okuda evre	Portal HT	Bilirubin	Child - Pugh
A A1	0	Tek	I	Yok	Normal	A-B
A2	0	Tek	I	Var	Normal	
A3	0	Tek	I	Var	Anormal	
A4	0	<3cm 3 tümör	I-II			
B	0	Büyük multinodüler	I-II			A-B
C	1-2	Vasküler invazyon Ekstrahepatik yayılım	I-II			A-B
D	3-4	Herhangi biri	III			C

Evre A: early (erken)HCC, Evre B: intermediate (ara) HCC, Evre C: advanced (ileri) HCC,
Evre D: end stage (son evre) HCC

2.7.4. TNM Sınıflandırması

Bu tümörlerde TNM evrelemesinde yapılabilir. Fakat klinik olarak prognozu tam olarak belirleyemez. Bu sistemde T: tümörü, N: lenf nodu tutulumunu ve M: uzak organ metastazını temsil etmektedir.

Primer tümör

Tx: Tümör saptanamaz

T0:Tümör yok

T1: Vasküler invazyonsuz tek tümör

T2: Vasküler invazyonlu tek tümör veya hiçbir 5cm’den büyük olmayan multipl tümör

T3: 5 cm’den büyük multiple tümör veya portal veya hepatik venlerin büyük bir dalını tutan tümör

T4: safra kesesinden başka komşu organları tutan veya visseral peritonu geçen tümör

Bölgesel lenf nodları

Nx: Değerlendirilemez

N0: Lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak metastaz

Mx: Değerlendirilemez

M0: Uzak metastaz yok

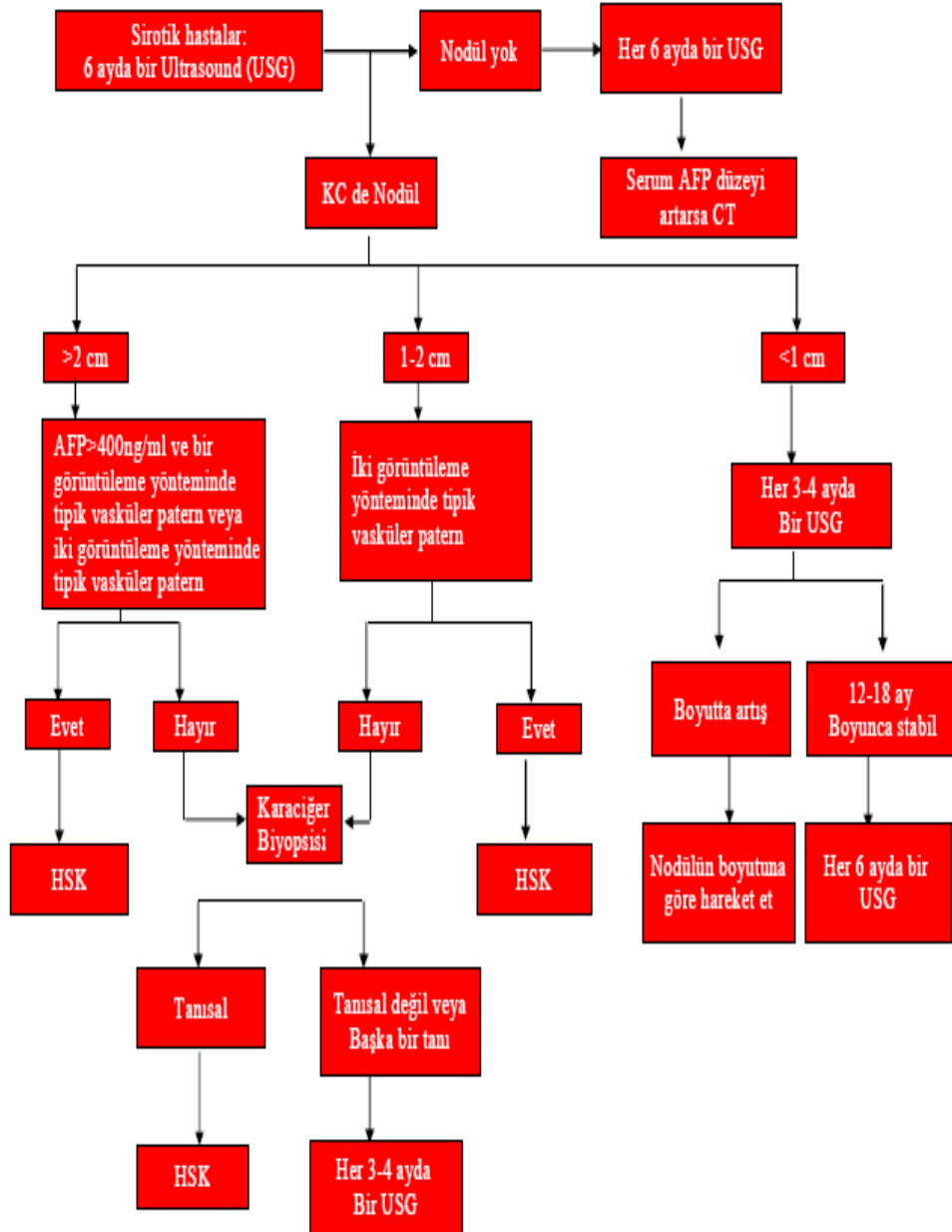
M1: Uzak metastaz var

- EVRE I: T1, N0, M0
- EVRE II: T2, N0, M0
- EVRE III A: T3, N0, M0
- EVRE III B: T4, N0, M0
- EVRE III C: T1-4, N1, M0
- EVRE IV: T1-4, N0-1, M1

2.8. Doğal Seyir ve Prognoz

Prospektif çalışmalar birçok hepatosellüler kanserin sirotik karaciğerde premalign nodüler lezyondan kanseröz lezyona doğru olan progresif bir süreçle geliştiğini göstermektedir. HBV veya HCV ile infeksiyondan sonra siroza progresyon ortalama yaklaşık 2-4 dekati almaktadır. Bundan sonra HCC için yıllık risk HBV ilişkili sirozda % 2-3, HCV ilişkili sirozda % 1-7 ve alkol ilişkili sirozda % 1'dir (158). Hepatosellüler kanser HBV infeksyonu olan bireylerde siroz gelişmeden de yıllık olarak % 0,26-0,6 oranlarında görülebilir (158). Son dönemde yapılan çalışmalar sirozu olan HCV'li hastaların interferon monoterapisiyle tedavisinin HCC riskini azalttığını göstermiştir ve pegileinterferon ve ribavirin kombinasyonunun bu riski daha da azaltacağı beklenmektedir (159,160). HCC'de sürvinin tahmini altta yatan 2 hastalık olan tümör ve sirozun birlikte olması nedeniyle zordur. Birçok çalışma prognozun direkt olarak kalan hepatik fonksiyonun derecesiyle orantılı olduğunu göstermiştir, bu durum sonlanımda tümör boyutundan ziyade sirozun ana belirleyici olduğunu göstermektedir. Yeni tanı konulup tedavi edilmeyen HCC'li hastalarda ortalama sürvi haftalar, aylarla ifade edilebilir (161)

Kötü sonlanımla ilişkili birçok faktör mevcuttur: erkek cinsiyet, ileri yaş, etyolojik ajan (HCV HBV'den daha kötü seyreder), birden fazla risk faktörünün varlığı, nodüllerin sayısı ve ikilenme zamanı, vasküler invazyon ve uzak metastaz sayılabilir. HCC'nin altta yatan nedene, epidemiyolojik zemine ve karaciğer disfonksiyonunun şiddetine bağlı heterojen doğası, dünya genelinde kullanılan belirli bir evreleme sisteminin ortaya konmasına engel olmaktadır. Solid tümörler için yaygın olarak kullanılan TNM klasifikasyonu, altta yatan sirozun derecesini içermediği için ciddi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenden dolayı diğer evreleme sistemleri olan Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri Klasifikasyonu ve Karaciğer Kanseri İtalya Skoruması geliştirilmiştir (162).



Şekil 3. Sirozlu hastalarda HSK yönünden takip algoritması.

2.9. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi

Hepatosellüler kanserde kesin tedavi karaciğer transplantasyonudur. Böylelikle hem kanser hemde altta yatan kansere eğilimli siroz tedavi edilmiş olur.

2.9.1. Cerrahi Tedavi

2.9.1.1 Rezeksiyon

Tümörün rezeksiyonu hepatosellüler kanser için tedavi seçeneklerinden birisidir (163,164). Rezeksiyon uygulamadan önce Child Pugh skoruyla yeterli karaciğer rezervinin kalıp kalmadığını belirlemek gerekir (Tablo 6.). Genellikle, Child Pugh A sınıfında olan hastalar güvenli bir şekilde rezeksiyona gidebilir. Bununla birlikte sınıf A'daki hastaların hepsinin homojen karaciğer fonksiyonu olmamasından dolayı, rezeksiyonun uygulanabilirliği için portal hipertansiyonunda olup olmadığını tayin etmek gereklidir. Bu kriterlerle birlikte 5 yıllık olarak yaklaşık % 60-70'lik bir survi sağlanabilmiştir (165). Adjuvan kemoterapi ve kemoembolizasyonun henüz ek yararı gösterilememiştir (166,167). I-131'le işaretlenmiş lipiodol, aktive lenfositlerle adoptif immunoterapi ve interferon gibi modaliteleri içeren diğer adjuvan tedavi yaklaşımlarının ümit verici sonuçları olsada bu yaklaşımlarla ilgili ileri araştırmalar gerekmektedir (168).

2.9.1.2. Karaciğer Nakli

Tedavide primer yöntem olarak karaciğer transplantasyonunun kullanımı giderek gelişmektedir. 1980'lerde hasta seçiminde yapılan yanlışlar kötü sonuçlara neden olarak, 5 yıllık sürvinin % 40'ların altında olmasına yol açmıştır (172). 1996' da yapılan bir klinik çalışma bu konuda sınır taşı olmuştur ve karaciğer transplantı için uygun hasta seçiminde Milan Kriterleri'nin belirlenmesine yol açmıştır. Burada araştırmacılar tek bir lezyon olarak 5 cm veya 3 adet biri 3 cm'den küçük olan hastaları çalışmaya dahil etmişler ve 5 yıllık survi % 70'i geçerken, rekürrens oranı %15'in altında saptanmıştır (173). Gerçekten benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da

saptanarak 5 yıllık sürvi rezeksiyon veya ablasyon sonrasında belirgin olarak farklılık göstererek %75'i geçmiştir (174). Karaciğer transplantı için öncelik skorunu belirlemede Son Dönem Karaciğer Hastalığı İçin Model Skoru (MELD) kullanılır, bu skorlamada serum kreatinin, total bilirubin ve uluslar arası normalleştirme oranı (INR) kullanılır. Hepatosellüler kanserli hastalar daha yüksek MELD skoruna sahiptir ve bu nedenle hepatosellüler kanseri olmayan ve benzer karaciğer disfonksiyonu olanlara göre transplant için daha önceliğe sahiptir. Bununla birlikte donör sayılarının azlığı, ölümler ve kontrendikasyonların ortaya çıkışıyla beklenmeyen oranlarda transplant listelerinden ayrılmaya ve sürvide % 50'nin altına düşüşlere yol açmaktadır (175).

Kadavra karaciğerinin bulunmasındaki zorluklar cerrahi rezeksiyon, neoadjuvan lokal ablasyon ve kemoembolizasyon gibi diğer umut verici sonuçları olan tedavi modalitelerinin kullanılmasına yol açmıştır (176,177). Ayrıca ABD'de canlıdan karaciğer transplantıda HCC'li hastalarda giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır ve kadavradan transpant yapılan hastalarla benzer sonuçlar göstermektedir (178).

Tablo 7. Altta Yatan Sirozu Olan HCC'li Hastalarda Kadavradan Karaciğer Transplantı için Ulusal Organ Paylaşım Kriterler (UNOS)

-
- Hasta karaciğer rezeksiyonuna uygun olmayacak
 - <5 cm tek bir kitle veya en büyüğü <3 cm olan en fazla 3 tümör olacak
 - Makrovasküler tutulum olmayacak
 - Tümörün lenf nodları, akciğer, abdominal organlar veya kemik gibi ekstrahepatik organlara yayılımı olmayacak
-

2.9.2.Cerrahi Dışı Tedavi Modaliteleri

Hepatosellüler kanserli vakaların çoğunluğu tanı anında rezeksiyon sınırlarını aşmıştır ve transplant programına alınabilecek ölçülerde değildir. Bu tür durumlarda çeşitli tedavi modaliteleri mevcuttur.

2.9.2.1. Lokal Ablasyon

Lokal ablasyon görüntü eşliğinde kimyasal (etanol, asetik asit) ve termal (radyofrekans, kryoablasyon) teknikler kullanır. Ablasyon rezeksiyon sınırlarını aşmış hastalarda küratif amaçla kullanılır ve sürvi oranları rezeksiyona benzerdir. Perkütan etanol injeksiyonu en sık uygulanan tekniktir ve cevap oranları % 70-100 arasında değişmektedir (179,180).

Bununla birlikte radyofrekans termal ablasyon şimdilerde en sık kullanılan yöntemdir ve perkütan alkol injeksiyonu ile karşılaştırıldığında hastalığın daha iyi kontrolünü sağlar ve sürvide iyileşmeye yol açar (181,182). Lokal ablasyonun major kısıtlaması infiltratif lezyonlarda ve boyutu 4-5 cm'den büyük tümörlerde başarı oranlarının düşük olmasıdır.

2.9.2.2. Transarteriyel Tedavi

Transarteriyel girişimler rezeksiyon veya perkütan tedaviler için uygun olmayan geniş rezeke edilemeyen hepatosellüler kanserlerin tedavisi için kullanılırlar. Bu tür tedaviler tümör yükünü azaltmak için palyatif amaçla kullanılırlar. En sık kullanılan teknikler arasında transkateter arteriyel kemoembolizasyon ve transarteriyel radyoaktif iyod ve lipiodol kullanımı yer alır. Rezeke edilmesi mümkün olmayan hepatosellüler kanseri olan vakaları içeren randomize çalışmaların sistematik derlemesinde kompanse sirozu ve iyi fonksiyonel durumu olan vakalarda arteriyel embolizasyonun 2 yıllık sürviyi iyileştirdiği gözlemlenmiştir (183).

Abdominal ağrı ve ateşle ilişkili postembolizasyon sendromu bazen gelişebilir ve bu durum asit ve hepatik ensefalopati gelişimini uyabilir. İleri

karaciğer hastalığı olan (Child Pugh C) ve portal ven trombozu olan vakalarda akut karaciğer yetmezliğini tetikleyebileceği için bu tür tedaviler uygulanmamalıdır.(183)

2.9.2.3. Kombinasyon Tedavisi

5 cm'den küçük tümörlerde transkateter kemoembolizasyonu takiben radyofrekans termal ablasyonun kombine edilmesi iyi lokal cevaba yol açar (184). Bununla birlikte bu işlemlerin yararlılığının daha geniş hasta gruplarında onaylanması gerekmektedir.

2.9.2.4. Sistemik Tedavi

İlerlemiş HCC'si olan hastalarda kemoterapi bir çok nedenden dolayı rutin olarak kullanılmaz. Hepatosellüler kanser rölatif olarak kemoterapiye dirençli bir tümördür. Bu durum p-glikoprotein, glutatyon-S-transferaz, ısı şok proteinlerini içeren ilaca direnç genlerinin ekspresyonuna ve p53'de mutasyona bağlıdır. İlerlemiş HCC'si olan hastalarda kemoterapinin yararını ölçmek zordur çünkü survi sıklıkla tümörün agresifliği veya sistemik tedavinin etkisinden ziyade karaciğer disfonksiyonunun derecesiyle ilişkilidir. Sistemik kemoterapiyi altta ciddi karaciğer disfonksiyonu olan hastalar tolere edemez. HCC ile ilgili klinik araştırmalar farklı hasta popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir. Örneğin Asya'dan bildirilen çalışmalarda hastalar daha genç olmaya ve kronik hepatit B veya C hepatine bağlı kompanse sirozu olan hastalarken, Kuzey Amerika veya Avrupa'dan bildirilen çalışmalarda hastalar tipik olarak 60 yaş üzeri, alkolik siroz ve komorbid hastalıklara sahiptir. Bu durum kemoterapi toleransı, dozu, ve yan etki profilleriyle ilişkilidir. Ayrıca belirgin sirozu olan hastalarda kemoterapinin etkinliği düşüktür. Doksorubisin, tamoksifen, megastrol, interferon alfa, antiandrojenler ve sorafenibi içeren çeşitli kemoterapotik ilaçlar randomize kontrollü çalışmalarda denenmiş veya karşılaştırılmıştır. Bu ajanların kullanımı sorafenib hariç survi ve tam yanıtta fark edilebilir bir yarar göstermeksizin belirgin toksisiteye yol açmıştır (185,186).

2.10.Koruma

HCC'nin özellikle siroz zemininde gelişmesi nedeni ile siroz gelişiminin önlenmesi ve etkin tedavisi birincil önleyici faktördür. Örneğin Tayvan'da Ulusal HBV aşı programının başlatılması ile HCC prevalansı belirgin olarak azalmıştır (187). Sirozlular içinde HCC geliştirme riski yüksek olanlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz evresi ileri olan hastalar olmaktadır. Karaciğer biyopsisinde "small cell veya large cell" nodülü olan, yüksek proliferatif index içeren lezyonları olan hastalarda risk daha yüksektir. Bunlarda herhangi bir koruma tedavisinin uygulanması tartışmalıdır. Özellikle interferon ve diğer oral antiviral ajanların HBV ve HCV'li siroz hastalarında HCC oluşumunun engellenmesinde kullanılması önerilebilir (188,189). Polyprenoic asid gibi ajanlar önleyici tedavide halen deneme aşamasındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

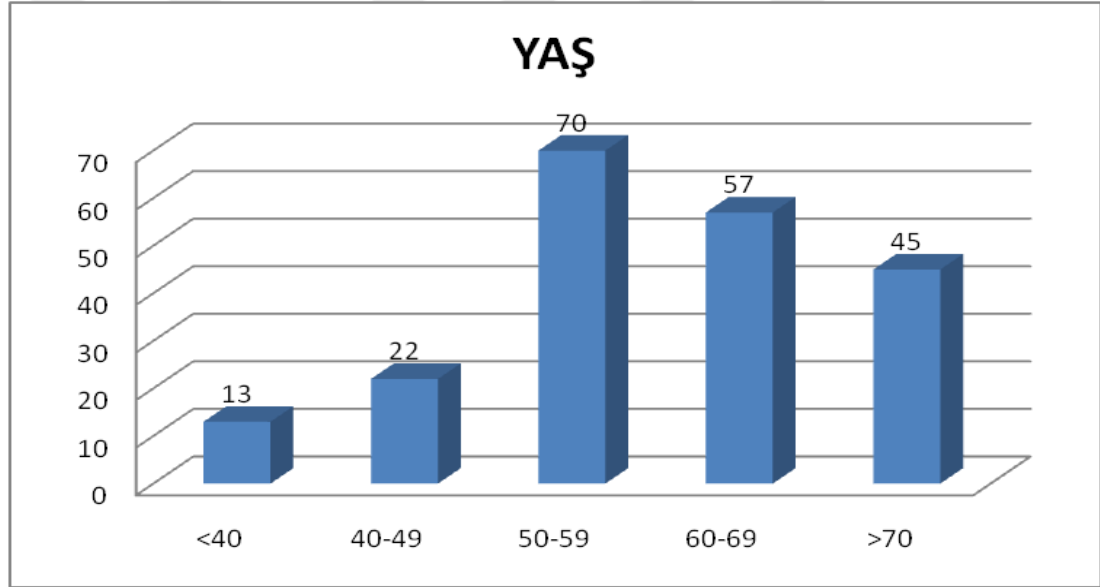
Bu çalışma Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniği ve Onkoloji Bölümlerinde 2002-2010 yılları arasında klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik bulguları ile hepatosellüler karsinoma tanısı konan 207 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmadır.

Hastaların dosyaları yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, biyokimyasal ve serolojik parametreler, etyolojik neden, ilk başvuruındaki yakınma ve muayene bulguları, paraneoplastik sendrom varlığı, tanı ve tarama testleri, biyopsi uygulanması ile tetkikler sonrası nihai tanı açısından değerlendirilmiştir. Tetkikler sonunda siroz tanısı alan hastalar tümör boyutları, lokalizasyonları ve yayılımları yönünden değerlendirilmişlerdir. Hastaların tanı girişimi sırasında ilk HCC tanısı aldıkları yöntemin hangisi olduğu değerlendirilmeye çalışılmıştır. Dosya bilgilerine dayanılarak alkol ve tütün tüketimi yönünden, anamnezlerinde oral kontraseptif, androjen steroid gibi ilaç öyküsü olup olmadığı ya da daha nadir görülen sirozla sonuçlanabilen kronik karaciğer hastalığı nedenlerine ait bulgu ve öykü yönünden değerlendirilmişlerdir. Hastaların kliniğimize yönlendirilme anında gönderilme tanıları ilk tanı olarak kabul edilmiş kliniğimizdeki laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik tetkiklerin tamamlanmasının ardından nihai tanıları oluşturulmuştur.

4. BULGULAR

YAŞA GÖRE DAĞILIM

Toplam 207 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada; %33,8 oranında en fazla yığılmanın olduğu dilimin 50-59 yaş dilimi olduğu görülmektedir. Cinsiyete göre yaş dağılımı gruplandırıldığında erkeklerde yığılma %36,2 oranında 50-59 yaş diliminde, %27,5 oranında 60-69 dilimlerinde görülürken kadınlarda %31,9 oranında >70 yaş diliminde ve %27,6 oranında 60-69 yaş diliminde görülmektedir. Erkeklerin medyan değeri 58, kadınların medyan değeri 64 idi.



Şekil 4. HCC tanılı hastaların yaşa göre dağılım grafiği

Tablo 8. HCC tanılı hastaların yaşa göre dağılımı

YAŞ-GRUP				
	YAŞ	OLGU SAYISI	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
DEĞER	<40	13	6,28	6,28
	40-49	22	10,63	10,63
	50-59	70	33,82	33,82
	60-69	57	27,54	27,54
	>70	45	21,74	21,74

	Total	207	100	100	
--	-------	-----	-----	-----	--

Tablo 9. HCC tanılı hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı

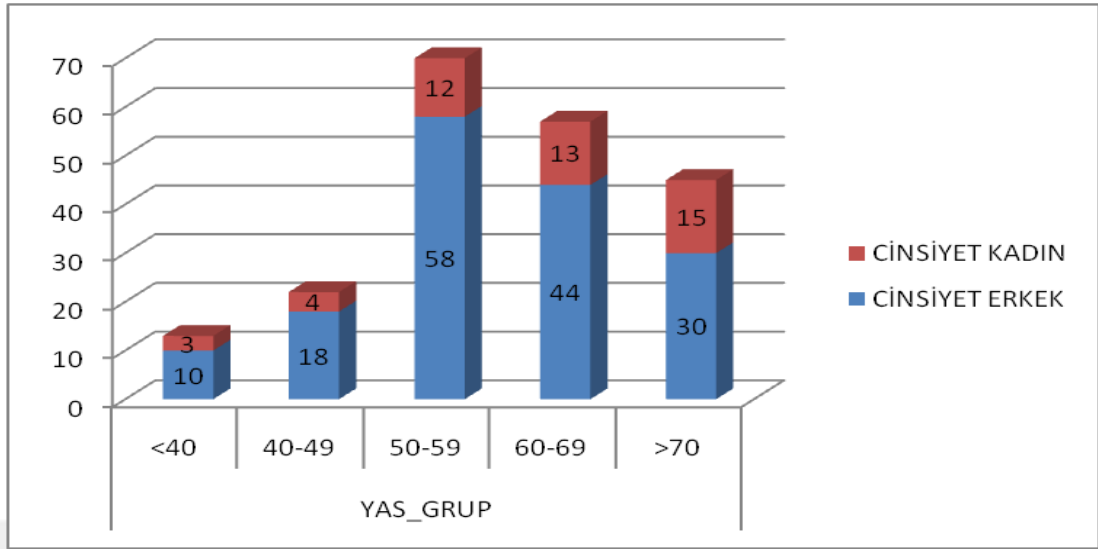
YAŞ-GRUP * CİNSİYET ÇAPRAZ TABLOLAMA					
			CİNSİYET		
			ERKEK	KADIN	TOPLAM
YAŞ-GRUP	<40	SAYI	10	3	13
		YAŞ GRUP İÇİNDEKİ YÜZDE	76,92	23,08	
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	6,25	6,38	6,3
	40-49	SAYI	18	4	22
		YAŞ GRUP İÇİNDEKİ YÜZDE	81,82	18,18	
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	11,25	8,51	10,6
	50-59	SAYI	58	12	70
		YAŞ GRUP İÇİNDEKİ YÜZDE	82,86	17,14	
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	36,25	25,53	33,8
	60-69	SAYI	44	13	57
		YAŞ GRUP İÇİNDEKİ YÜZDE	77,19	22,81	
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	27,50	27,66	27,5
	>70	SAYI	30	15	45
		YAŞ GRUP İÇİNDEKİ YÜZDE	66,67	33,33	
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	18,75	31,91	21,7
TOPLAM		SAYI	160	47	207
		YAŞ GRUP İÇİNDEKİ YÜZDE	77,29	22,71	
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	100	100	100

CİNSİYETE GÖRE DAĞILIM

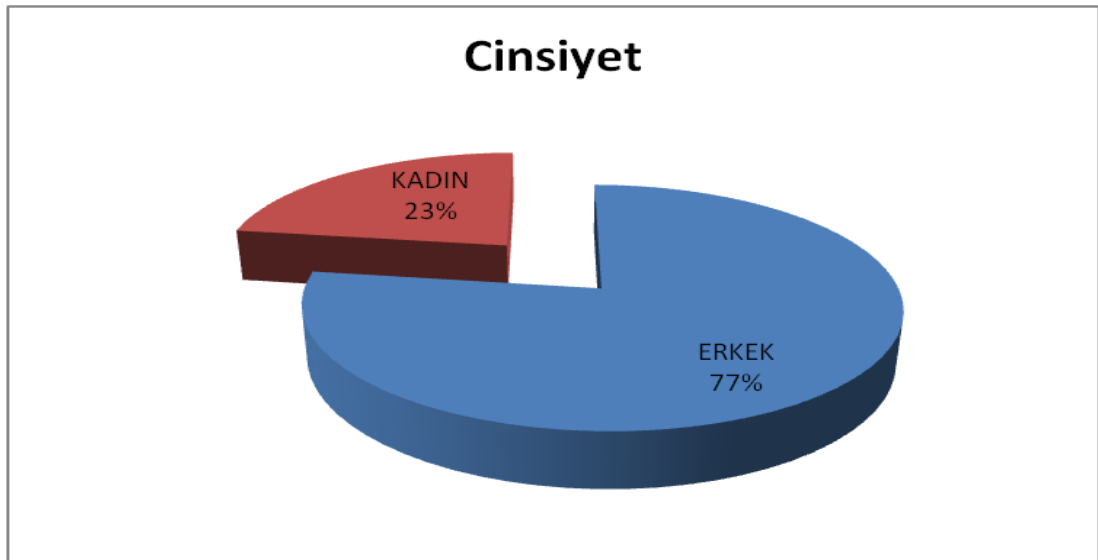
HCC'li hastaların %77,29'luk büyük bölümünü erkeklerin oluşturduğu kadınların oranının ise %22,71 olduğu görülmektedir.

Tablo 10. HCC tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımları

	CİNSİYET	SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
DEĞER	ERKEK	160	77,29	77,29
	KADIN	47	22,71	22,71
	TOPLAM	207	100	100



Şekil 5. HCC tanılı hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı



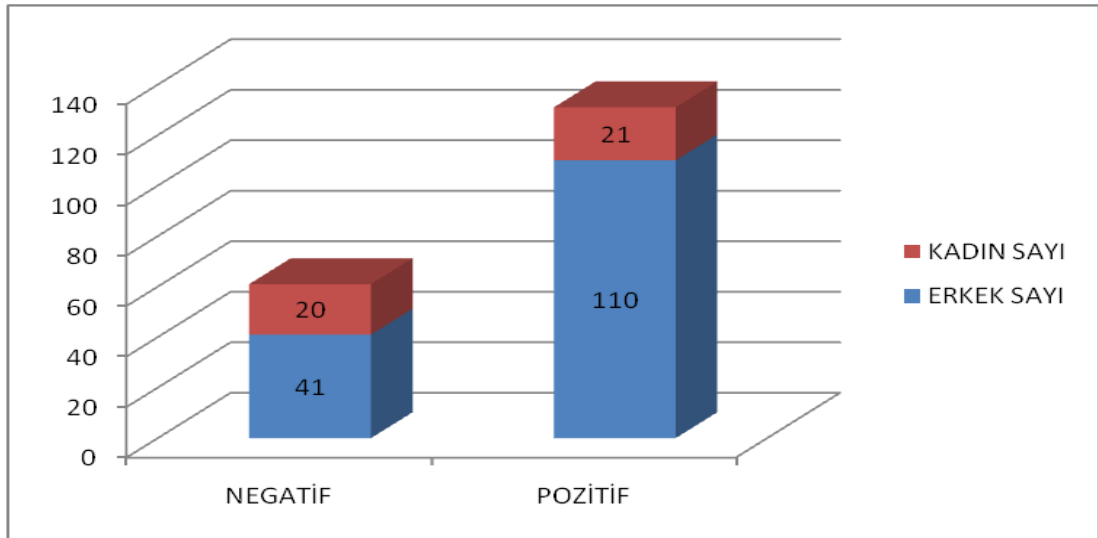
Şekil 6. HCC tanılı hastaların cinsiyete göre dağılım grafiği

HBV POZİTİF OLGULARIN DAĞILIMI

HBV pozitif HCC'li hastaların cinsiyetlerine göre dağılımlarını incelediğimizde erkeklerin oranı %84; kadınların oranı %16 olarak bulunmuştur.

Tablo 11. HCC tanılı hastaların HBsAg ve cinsiyete göre dağılımı

			HBsAg		TOPLAM
			NEGATİF	POZİTİF	
CİNSİYET	ERKEK	SAYI	41	110	151
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	27,2%	72,8%	100,0%
		HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	67,2%	84,0%	78,6%
	KADIN	SAYI	20	21	41
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	48,8%	51,2%	100,0%
		HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	32,8%	16,0%	21,4%
TOPLAM		SAYI	61	131	192
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	31,8%	68,2%	100,0%
		HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	100,0%	100,0%	100,0%



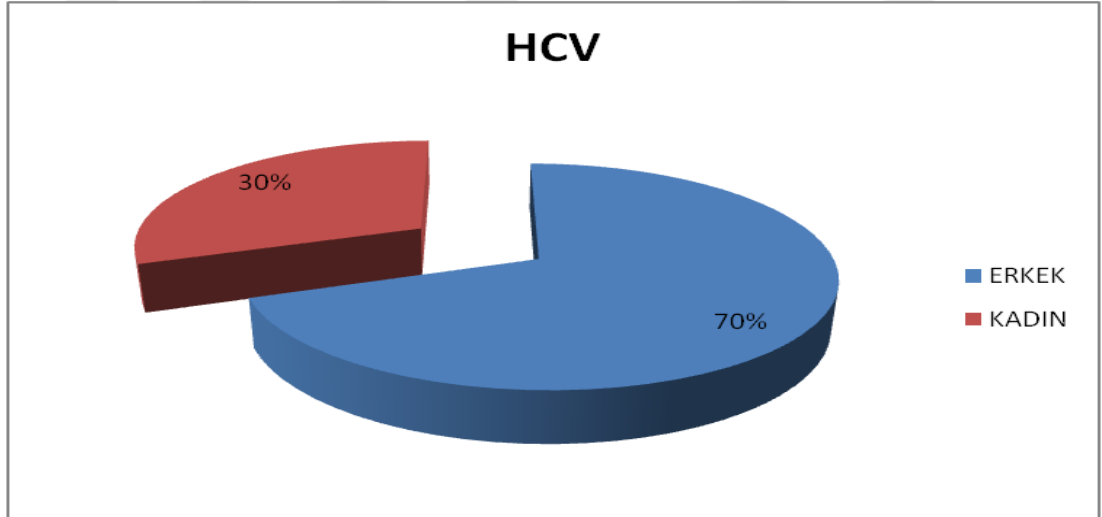
Şekil 7. HCC tanılı hastaların HBsAg ve cinsiyete göre dağılımı

HCV(+) HASTALARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

Sadece HCV pozitifliği olan HCC'li hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde HBV dağılımındaki kadar baskın erkek sıklığının olmadığı erkek oranının %69,6, kadın oranının %30,4 olduğu görülmektedir.

Tablo 12. HCC tanılı hastaların HCV ve cinsiyete göre dağılımı

		CİNSİYET		Toplam
		ERKEK	KADIN	
HEPATİT C	N	16	7	23
	HCV içindeki yüzde	69,6%	30,4%	100,0%
	CİNSİYET içindeki yüzde	100,0%	100,0%	100,0%
Toplam	N	16	7	23
	HCV içindeki yüzde	69,6%	30,4%	100,0%
	CİNSİYET içindeki yüzde	100,0%	100,0%	100,0%



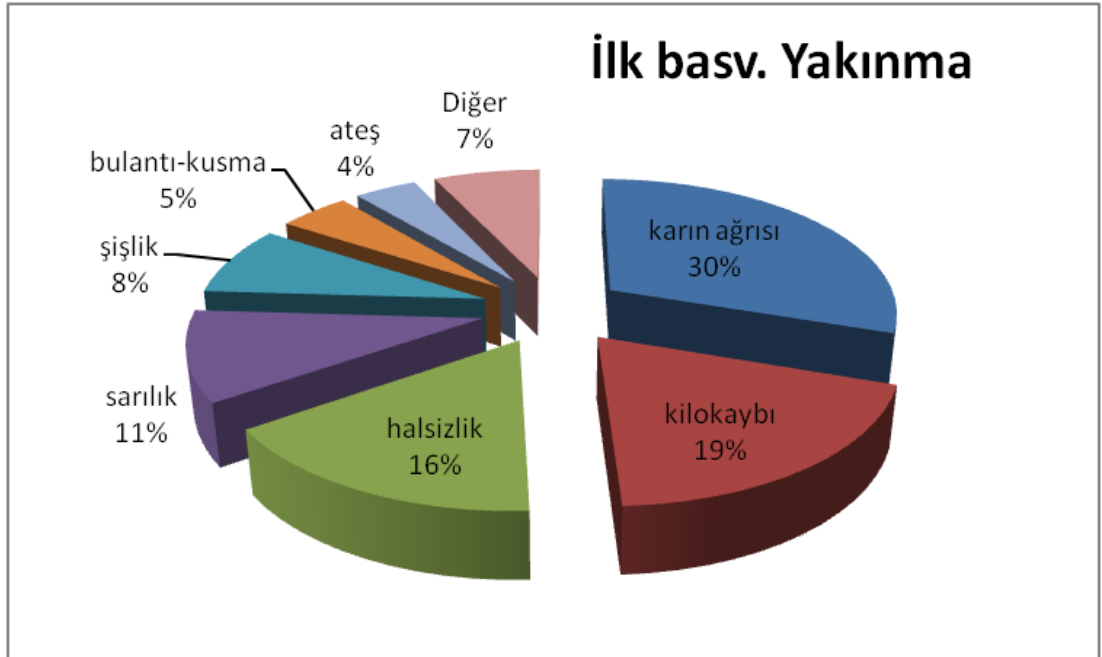
Şekil 8. HCC tanılı hastaların HCV ve cinsiyete göre dağılımı

İLK BAŞVURUDA YAKINMA

Hastaların kliniğimize başvurdıkları andaki en sık yakınmaları sırasıyla %30 ile karın ağrısı, %19 ile kilo kaybı, %16 ile halsizlik, %11 ile sarılık ve karın şişliği, bulantı-kusma, ateş, iştahsızlık, kabızlık, kaşıntı, kemik ağrısı, öksürük gibi nonspesifik olan yakınmalarıdır.

Tablo 13. HCC tanılı hastaların başvuru anındaki yakınmaları

İlk başvuruda yakınma	Sıklık	Yüzde %
Karın ağrısı	103	30
Kilokaybı	65	19
Halsizlik	55	16
Sarılık	36	11
Şişlik	28	8
Bulantı-kusma	16	5
Ateş	14	4
İştahsızlık	10	3
Kabızlık	6	2
Kaşıntı	5	1
Kemik ağrısı	2	0,7
Öksürük	1	0,3



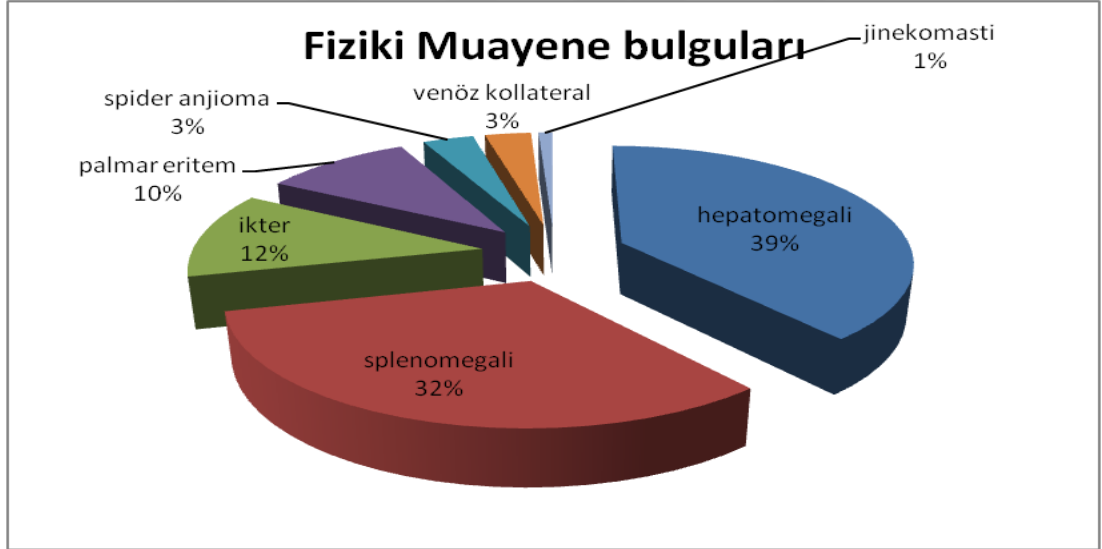
Şekil 9. HCC tanılı hastaların başvuru anındaki yakınmaları

FİZİK MUAYENE

İlk başvuruda fizik muayene bulguları içinde %61,84 ile hepatomegali en sık saptanan bulgu iken ardından %51,69 ile splenomegali gelmektedir. İkter hastaların %18,84'ünde, palmar eritem ise %15,46'sında saptanmıştır.

Tablo 14. HCC'li hastaların ilk başvurusundaki fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	Sıklık	Yüzde
Hepatomegali	128	61,84
Splenomegali	107	51,69
İkter	39	18,84
Palmar eritem	32	15,46
Spider anjioma	11	5,31
Venöz kollateral	10	4,83
Jinekomasti	3	1,45



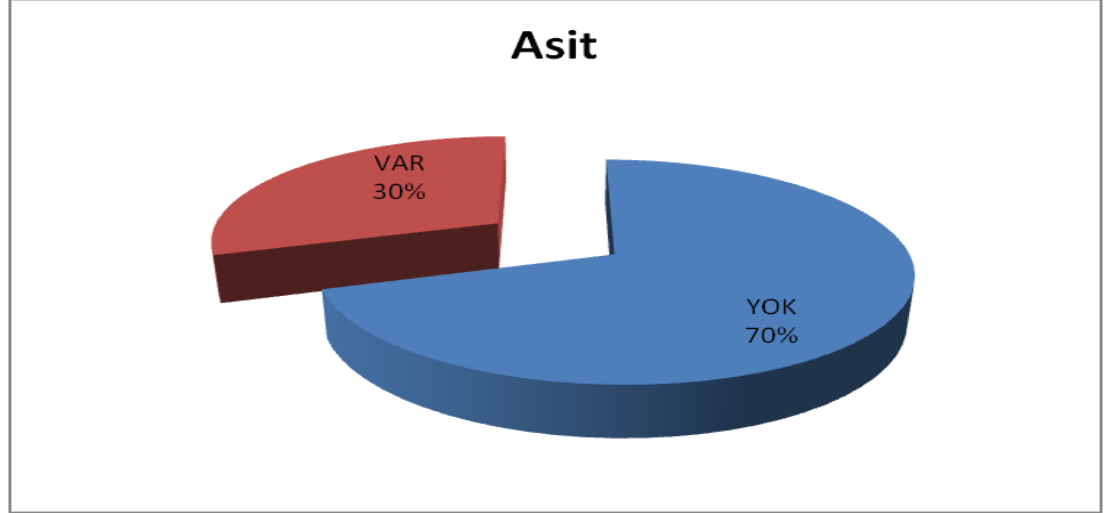
Şekil 10. HCC tanılı hastalarda başvurusundaki fizik muayene bulguları

ASİT

Çalışmadaki hastaların ilk başvuru anında %70'inde asit pozitif, %30'unda asit negatifti.

Tablo 15. HCC tanılı hastalarda başvuru anında asit varlığı

		SIKLIK	YÜZDE
ASİT	YOK	144	70
	VAR	63	30
TOPLAM		207	100,0



Şekil 11. HCC tanılı hastalarda başvurudaki asit sıklığı

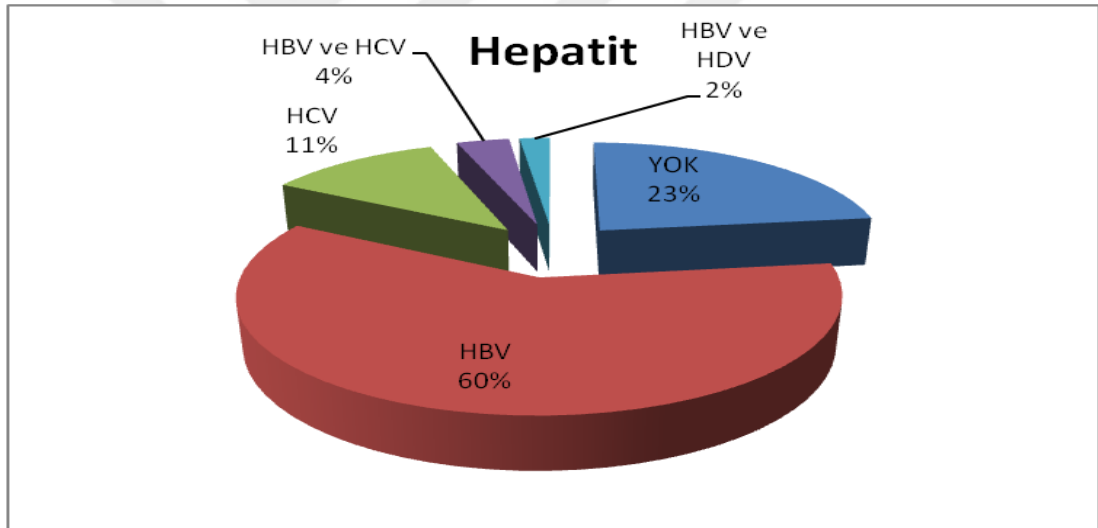
İLK BAŞVURUDA TANI

Çalışmadaki HCC hastalarının ilk başvuru anında %78'inde kronik hepatit, %64'ünde siroz tanıları vardı. Kronik hepatit ve sirozu olmayan 33 hastada ilk tanı HCC idi.

Tablo 16. HCC tanılı hastalarda ilk başvuru anında hepatit sıklığı

HEPATİT				
		SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
DEGER	YOK	46	22,22	23
	HBV	120	57,97	60
	HCV	23	11,11	11,5
	HBV ve HCV	7	3,38	3,5
	HBV ve HDV	4	1,93	2
	TOPLAM	200	96,62	100
BOŞ		7	3,38	
TOPLAM		207	100	100

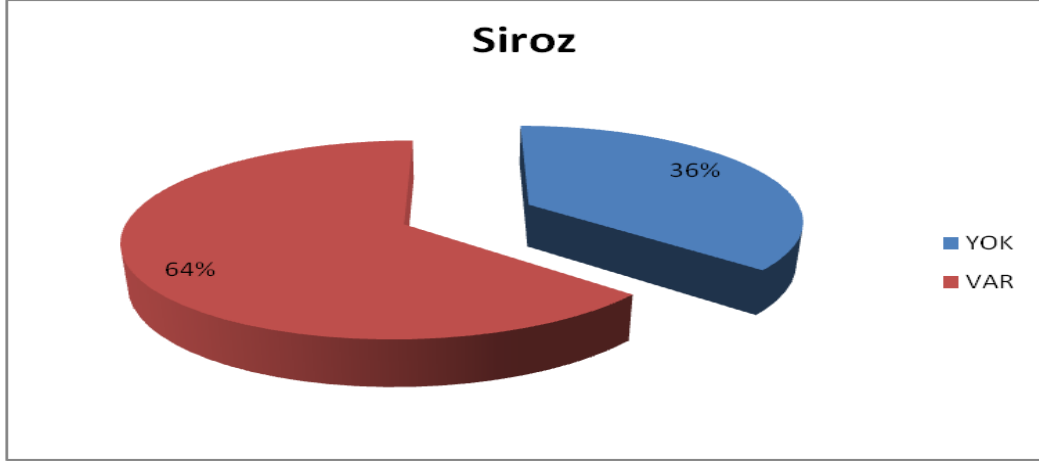
Tabloya göre Hepatit olmayan 46 (%22,22), sadece HBV pozitifliği olan 120 (%57,97), sadece HCV pozitifliği olan 23 (%11,11), HBV ve HCV olan 7 (%3,38), HBV ve HDV olan 4 (%1,93) toplam 200 hasta vardır. Verileri olmayan 7 hasta bulunmaktadır.



Şekil 12. HCC tanılı hastalarda başvuru anında hepatit sıklığı

Tablo 17. HCC tanılı hastalarda başvuru anında siroz sıklığı

SİROZ				
		SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
DEGER	YOK	74	35,75	36,27
	VAR	130	62,80	63,73
	TOPLAM	204	98,55	100
BOŞ		3	1,45	
TOPLAM		207	100	

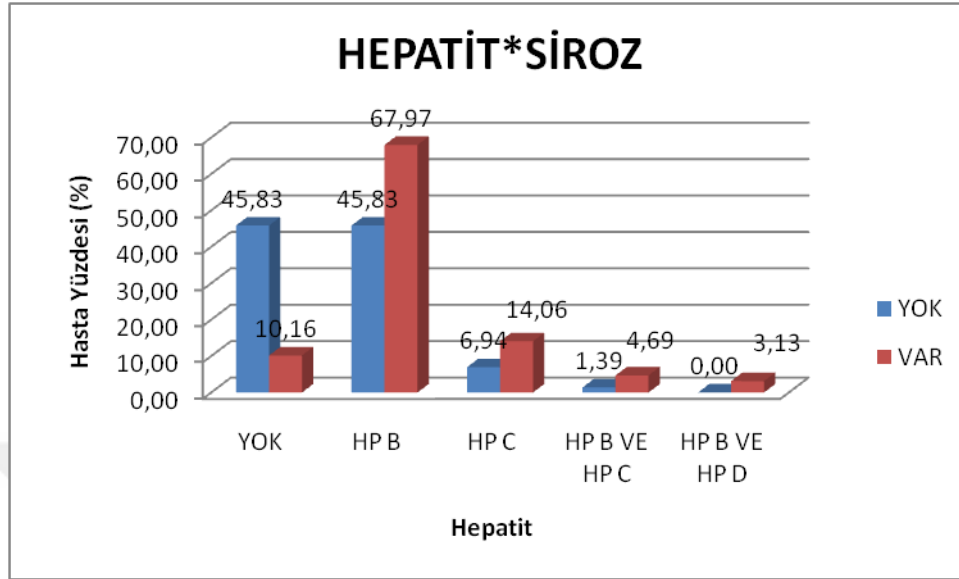


Şekil 13. HCC tanılı hastalarda başvuru anında siroz varlığı

Tablo 18. HCC tanılı hastalarda hepatit ve siroz birlikteliği

			SİROZ		Toplam
			YOK	VAR	
HEPATİT	YOK	N	33	13	46
		HEPATİT içindeki yüzde	71,7%	28,3%	100,0%
		SİROZ içindeki yüzde	46,5%	10,2%	23,1%
	HBV	N	32	87	119
		HEPATİT içindeki yüzde	26,9%	73,1%	100,0%
		SİROZ içindeki yüzde	45,1%	68,0%	59,8%
	HCV	N	5	18	23
		HEPATİT içindeki yüzde	21,7%	78,3%	100,0%
		SİROZ içindeki yüzde	7,0%	14,1%	11,6%
	HBV ve HCV	N	1	6	7
		HEPATİT içindeki yüzde	14,3%	85,7%	100,0%
		SİROZ içindeki yüzde	1,4%	4,7%	3,5%
	HBV ve HDV	N	0	4	4
		HEPATİT içindeki yüzde	,0%	100,0%	100,0%
		SİROZ içindeki yüzde	,0%	3,1%	2,0%
Toplam	N		71	128	199
	HEPATİT içindeki yüzde		35,7%	64,3%	100,0%
	SİROZ içindeki yüzde		100,0%	100,0%	100,0%

Yukarıdaki tabloda HEPATİT varlığına göre SİROZ varlığı incelenmiştir. HEPATİT ve SİROZ olmayan (HCC olan hastalar) 33 hasta bulunmaktadır.



Şekil 14. HCC tanılı hastalarda hepatit ve siroz birlikteliği

İLK BAŞVURUDA PARANEOPLASTİK SENDROM VARLIĞI

Hastalarımızın 73'ünde kliniğe başvurdıkları anda paraneoplastik sendrom varlığı saptandı. En sık (%65) hiperlipidemi sonra sırasıyla hiperürisemi (%17), hipoglisemi (%8), hiperkalsemi (%5) saptandı. Daha az sıklıkta da hipopotasemi, jinekomasti, hipotiroidi vardı.

Tablo 19. İlk başvuruda paraneoplastik sendrom sıklığı

Paraneoplastik Sendrom	Sıklık	Yüzde %
Hiperlipidemi	48	65
Hiperürisemi	13	17
Hipoglisemi	11	15
Hiperkalsemi	6	8
Hipopotasemi	5	7
Jinekomasti	5	7
Hipotiroidi	3	4

RİSK FAKTÖRLERİ

Hepatit B, hepatit C, delta hepatiti, alkol kullanımı yönünden değerlendirilmiştir. Otoimmün hepatit, kolestatik karaciğer hastalıkları, Wilson Hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi oldukça nadir görülen diğer hastalıklara ait bulgu saptanmamış uzun süreli oral kontraseptif ya da androjen steroid kullanımına dair bir öyküye ulaşılamamıştır.

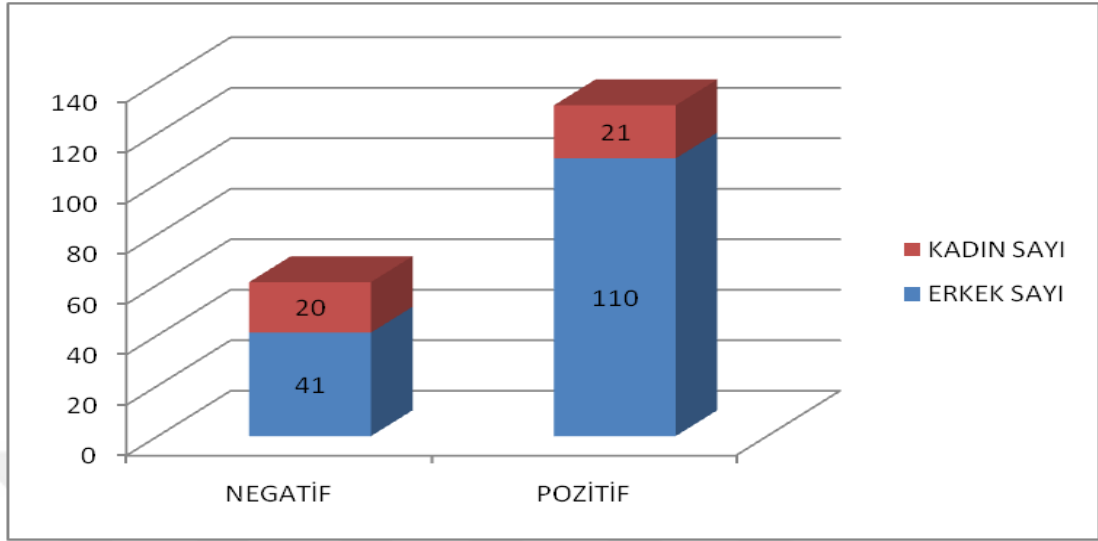
Hepatit B Virüsü:

HBsAg

Hastalarımızın %68,2'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur. Verileri olan 192 hasta bulunmaktadır. 151 erkek hastanın 41'inde HBsAg negatif, 110'unda HBsAg pozitif. 41 kadın hastanın 20'sinde HBsAg negatif, 21'inde HBsAg pozitif bulunmuştur.

Tablo 20. HCC tanılı hastalarda HBsAg ile cinsiyet arasındaki ilişki

			HBsAg		TOPLAM
			NEGATİF	POZİTİF	
CİNSİYET	ERKEK	SAYI	41	110	151
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	27,2%	72,8%	100,0%
		HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	67,2%	84,0%	78,6%
	KADIN	SAYI	20	21	41
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	48,8%	51,2%	100,0%
		HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	32,8%	16,0%	21,4%
TOPLAM	SAYI	61	131	192	
	CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	31,8%	68,2%	100,0%	
	HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	100,0%	100,0%	100,0%	



Şekil 15. HCC tanılı hastalarda HBsAg ile cinsiyet arasındaki ilişki

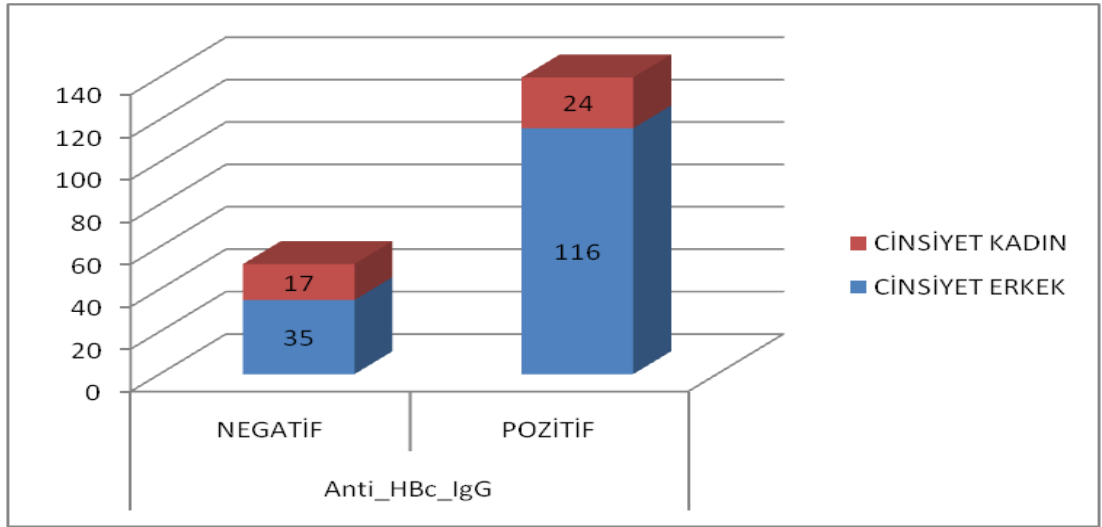
Anti HBc IgG

Hastalarımızın %72,9'unda anti HBc IgG pozitif bulunmuştur. Verileri olan 192 hasta bulunmaktadır. 151 erkek hastanın 35'inde Anti-HBc IgG negatif, 116'sında Anti-HBc IgG pozitif bulunmuştur. 41 kadın hastanın 17'sinde Anti-HBc IgG negatif, 24'ünde Anti-HBc IgG pozitif bulunmuştur. HBsAg pozitifliği olmadan anti-HBc pozitif bulunan 9 hastamız mevcuttu. Bu 9 hastanın 5'inde Anti-HCV pozitifliği de vardı.

Tablo 21. HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve Anti-HBc Ig G arasındaki ilişki

	ÖRNEKLEM					
	DEĞER		BOŞ		TOPLAM	
	N	YÜZDE	N	YÜZDE	N	YÜZDE
CİNSİYET * Anti_HBc_IgG	192	92,8%	15	7,2%	207	100,0%

			Anti_HBc_IgG		Toplam
			NEGATİF	POZİTİF	
CİNSİYET	ERKEK	SAYI	35	116	151
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	23,2%	76,8%	100,0%
		HBc IgG İÇİNDEKİ YÜZDE	67,3%	82,9%	78,6%
	KADIN	SAYI	17	24	41
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	41,5%	58,5%	100,0%
		HBc IgG İÇİNDEKİ YÜZDE	32,7%	17,1%	21,4%
Toplam	SAYI	52	140	192	
	CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	27,1%	72,9%	100,0%	
	HBc IgG İÇİNDEKİ YÜZDE	100,0%	100,0%	100,0%	



Şekil 16. HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve Anti-HBc Ig G arasındaki ilişki

Delta Virusu, Anti-HDV

Hastalarımızın 4'ünde (%1,9) anti-HDV pozitif bulunmuştur. HBV pozitifliği olan HCC'liler içindeki oranı ise %3 olarak saptanmıştır.

Tablo 22. HCC tanılı hastalarda anti-HDV sıklığı

	SIKLIK	YÜZDE	GERÇEK YÜZDE	KÜMÜLATİF YÜZDE
ANTİ HDV YOK	196	94,7	98,0	98,0
ANTİ HDV	4	1,9	2,0	100,0
TOPLAM	200	96,6	100,0	
BOŞ	7	3,4		
TOPLAM	207	100,0		

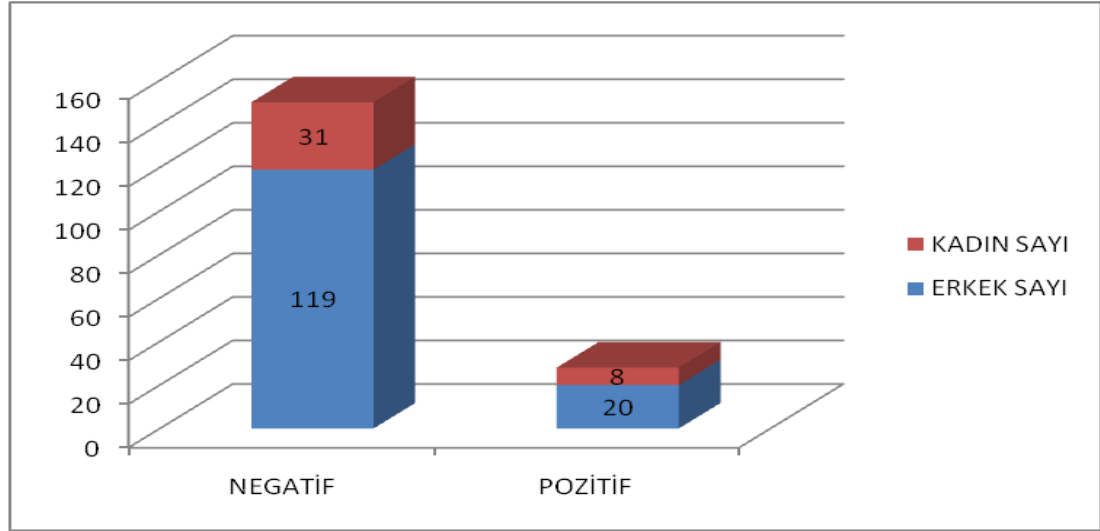
Anti HCV

Hastalarımızın %16,6'sında HCV pozitif bulunmuştur. Verileri olan 180 hasta bulunmaktadır. 140 erkek hastanın 119'unda Anti HCV negatif, 21'inde Anti HCV pozitif bulunmuştur. 40 kadın hastanın 31'inde Anti HCV negatif, 9'unda Anti HCV pozitif bulunmuştur. 7 hastada HBV ile HCV birlikteliği mevcuttu.

Tablo 23. HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve anti HCV arasındaki ilişki

	ÖRNEKLEM					
	DEĞER		BOŞ		TOPLAM	
	N	YÜZDE	N	YÜZDE	N	YÜZDE
CİNSİYET-ANTİ HCV	180	86,95	27	13,04	207	100

CİNSİYET * Anti_HCV ÇAPRAZ TABLOLAMA					
			Anti_HCV		TOPLAM
			NEGATİF	POZİTİF	
CİNSİYET	ERKEK	SAYI	119	21	140
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	85	15	
	KADIN	SAYI	31	9	40
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	77,5	22,5	
TOPLAM		SAYI	150	30	180
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	83,4	16,6	



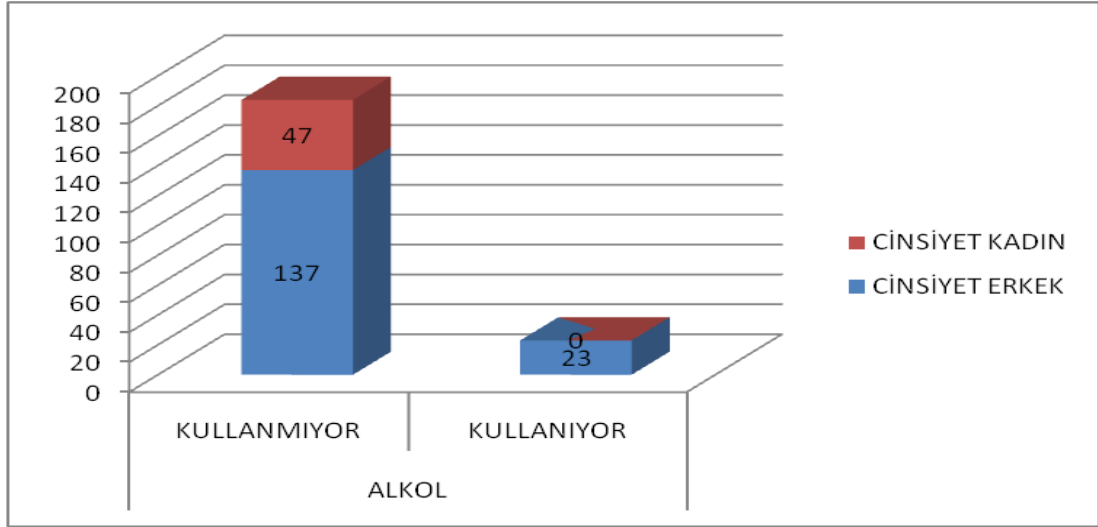
Sekil 17. HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve anti HCV arasındaki ilişki

ALKOL

Alkol öyküsünün 23 HCC'li hastada varolduğu görüldü. Siroz tanısı alan bu hastaların 16'sında sadece HBV pozitifliği, 2'sinde sadece HCV pozitifliği mevcuttur. Sadece iki hastada alkol izole risk faktörü olarak görülmektedir.

Tablo 24. HCC'li hastalarda cinsiyet ve alkol kullanımı arasındaki ilişki

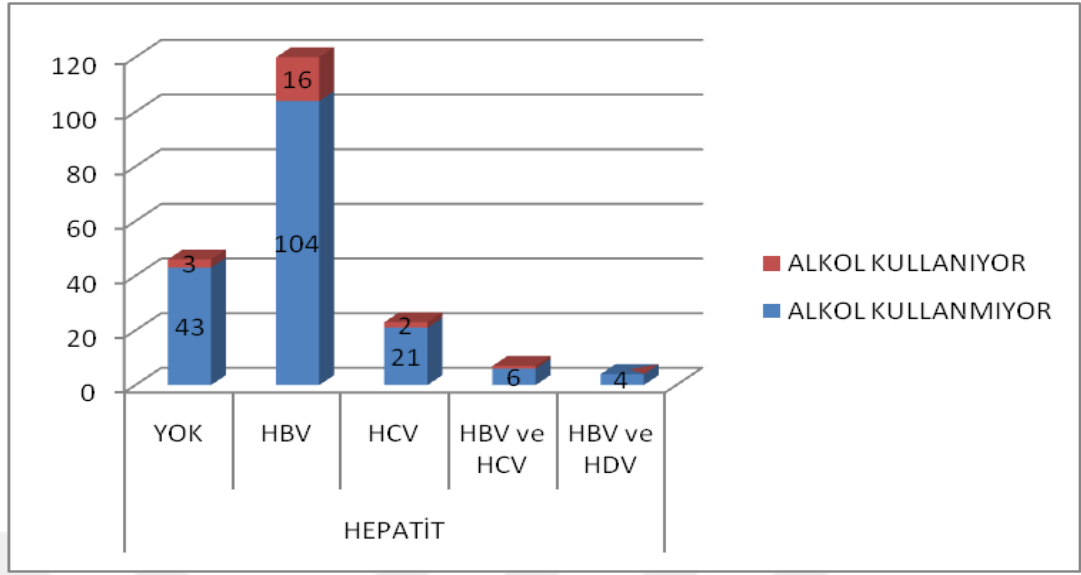
CİNSİYET * ALKOL ÇAPRAZ TABLOLAMA					
			ALKOL		
			KULLANMIYOR	KULLANIYOR	TOPLAM
CİNSİYET	ERKEK	SAYI	137	23	160
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	85,63	14,38	
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	74,46	100	77,3
	KADIN	SAYI	47	0	47
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	100	0	
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	25,54	0	22,7
TOPLAM		SAYI	184	23	207
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	88,89	11,11	
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	100	100	100



Şekil 18. HCC'li hastalarda cinsiyet ve alkol kullanımı arasındaki ilişki

Tablo 25. HCC'li hastalarda hepatit ve alkol kullanımı arasındaki ilişki

		ALKOL		Toplam
		KULLANMIYOR	KULLANIYOR	
HEPATİT YOK	N	43	3	46
	HEPATİT içindeki yüzde	93,5%	6,5%	100,0%
	ALKOL içindeki yüzde	24,2%	13,6%	23,0%
HBV	N	104	16	120
	HEPATİT içindeki yüzde	86,7%	13,3%	100,0%
	ALKOL içindeki yüzde	58,4%	72,7%	60,0%
HCV	N	21	2	23
	HEPATİT içindeki yüzde	91,3%	8,7%	100,0%
	ALKOL içindeki yüzde	11,8%	9,1%	11,5%
HBV ve HCV	N	6	1	7
	HEPATİT içindeki yüzde	85,7%	14,3%	100,0%
	ALKOL içindeki yüzde	3,4%	4,5%	3,5%
HBV ve HDV	N	4	0	4
	HEPATİT içindeki yüzde	100,0%	,0%	100,0%
	ALKOL içindeki yüzde	2,2%	,0%	2,0%
Toplam	N	178	22	200
	HEPATİT içindeki yüzde	89,0%	11,0%	100,0%
	ALKOL içindeki yüzde	100,0%	100,0%	100,0%



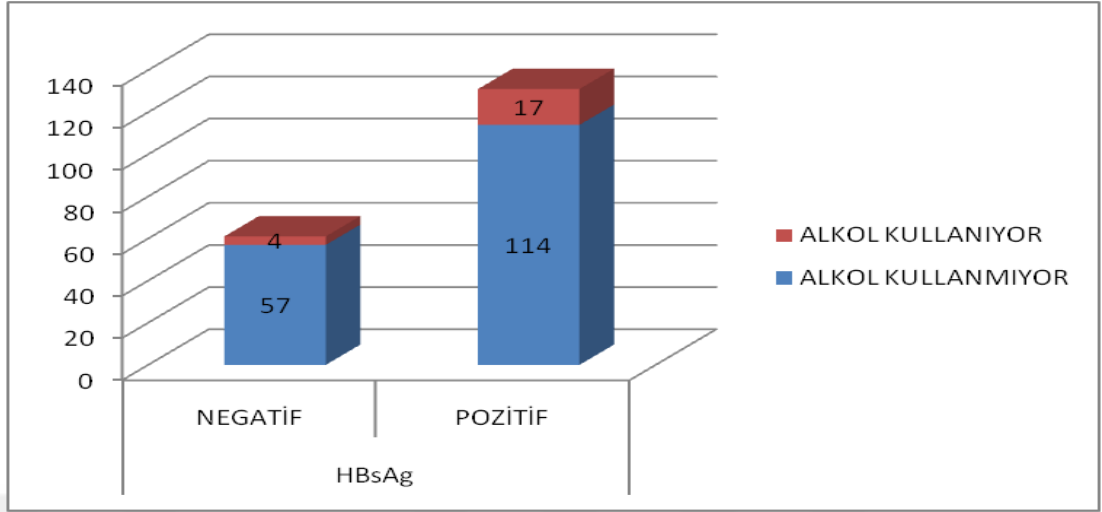
Şekil 19. HCC'li hastalarda hepatit ve alkol kullanımı arasındaki ilişki

ALKOL KULLANANLARDA HBV SIKLIĞI

Hastalarımızdan alkol kullanma öyküsü olan 23 hastanın 17'sinde (%73) sadece HBV pozitifliği, 1'inde (%4,5) HBV+HCV pozitifliği saptandı.

Tablo 26. HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HBV ilişkisi

			HBsAg		Total
			NEGATİF	POZİTİF	
ALKOL	KULLANMIYOR	SAYI	57	114	171
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	33,3%	66,7%	100,0%
		HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	93,4%	87,0%	89,1%
	KULLANIYOR	SAYI	4	17	21
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	19,0%	81,0%	100,0%
		HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	6,6%	13,0%	10,9%
Total	SAYI	61	131	192	
	ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	31,8%	68,2%	100,0%	
	HBsAg İÇİNDEKİ YÜZDE	100,0%	100,0%	100,0%	



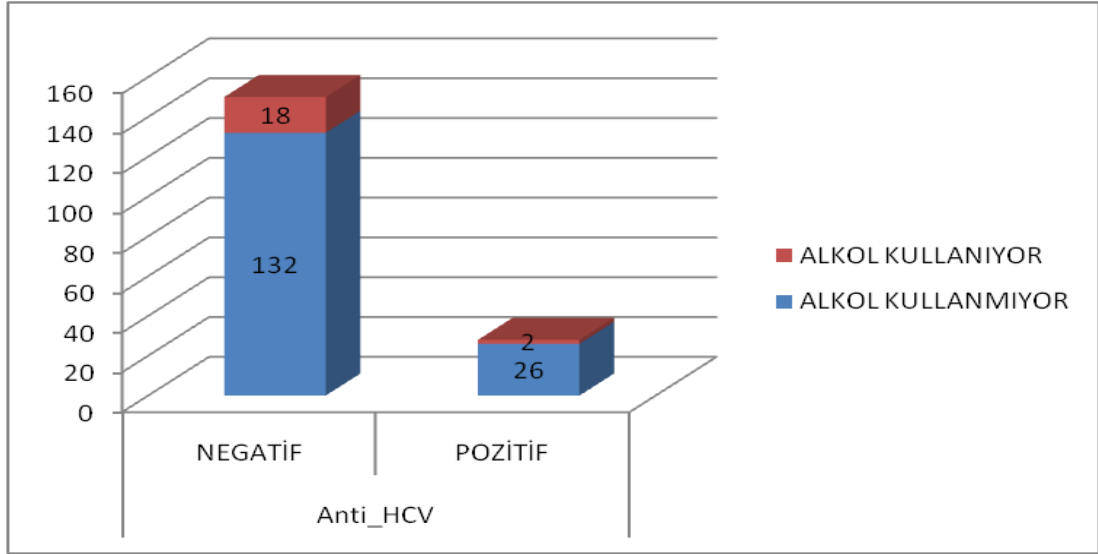
Şekil 20. HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HBV ilişkisi

ALKOL KULLANANLARDA HCV SIKLIĞI

Hastalarımızdan alkol kullanma öyküsü olan 23 hastanın 2'sinde (%9) sadece HCV pozitifliği, 1'inde (%4,5), HBV+HCV pozitifliği saptandı.

Tablo 27. HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HCV ilişkisi

ALKOL * Anti_HCV ÇAPRAZ TABLOLAMA					
			Anti_HCV		
			NEGATİF	POZİTİF	TOPLAM
ALKOL	KULLANMIYOR	SAYI	132	26	158
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	83,54	16,46	
		ANTI HCV İÇİNDEKİ YÜZDE	88	92,86	88,8
	KULLANIYOR	SAYI	18	2	20
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	90	10	
		ANTI HCV İÇİNDEKİ YÜZDE	12	7,14	11,2
TOPLAM		SAYI	150	28	178
		ALKOL İÇİNDEKİ YÜZDE	84,27	15,73	
		ANTI HCV İÇİNDEKİ YÜZDE	100	100	100



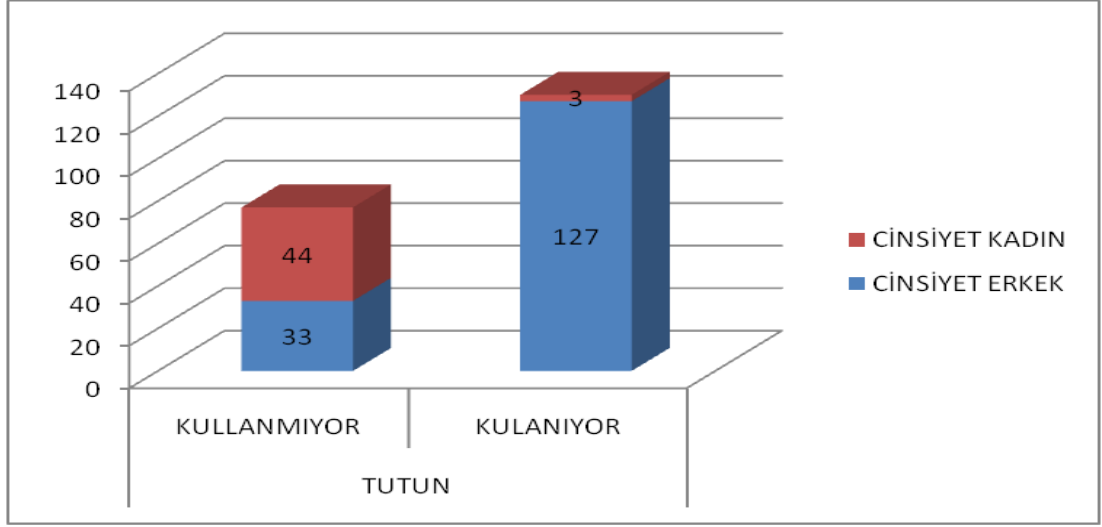
Şekil 21. HCC tanısı olan hastalarda alkol kullanımı ve HCV ilişkisi

TÜTÜN

160 erkek hastanın 33'ü tütün kullanmıyorken 127'si kullanıyor. 47 kadın hastanın 44'ü tütün kullanmıyorken, 3'ü tütün kullanmaktadır. Sonuç olarak 207 hastanın 130'u (%62,8'i) tütün kullanıyordu.

Tablo 28. HCC'li hastalarda cinsiyet ve tütün kullanımı arasındaki ilişki

CİNSİYET * TUTUN ÇAPRAZ TABLOLAMA					
			TUTUN		TOPLAM
			KULLANMIYOR	KULANIYOR	
CİNSİYET	ERKEK	SAYI	33	127	160
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	20,63	79,38	
		TÜTÜN İÇİNDEKİ YÜZDE	42,86	97,69	77,3
	KADIN	SAYI	44	3	47
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	93,62	6,38	
		TÜTÜN İÇİNDEKİ YÜZDE	57,14	2,31	22,7
TOPLAM		SAYI	77	130	207
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	37,20	62,80	
		TÜTÜN İÇİNDEKİ YÜZDE	100	100	100



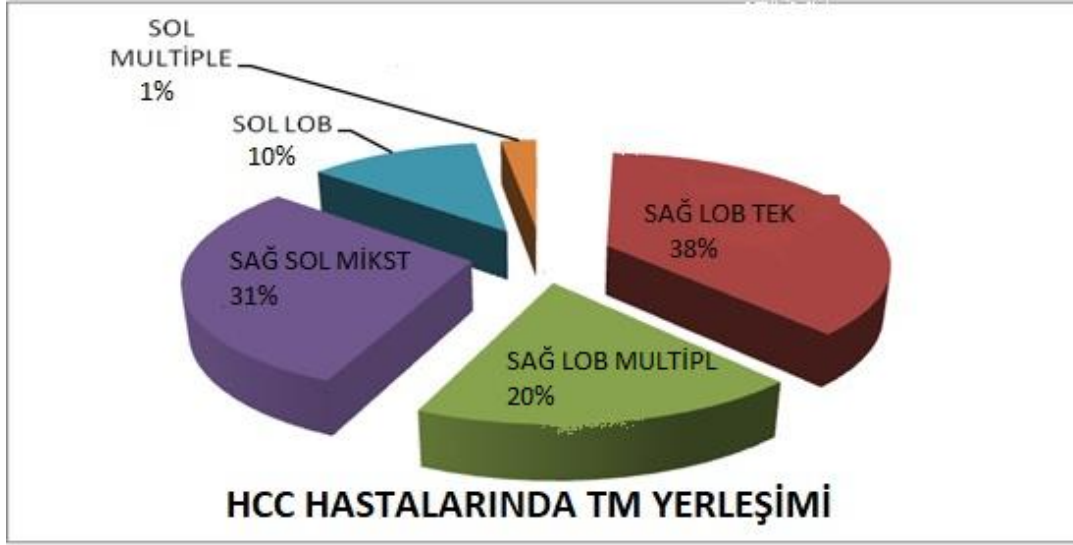
Şekil 22. HCC tanılı hastalarda cinsiyet ve tütün kullanımı arasındaki ilişki

OLGULARIN TÜMÖRÜN LOKALİZASYONUNA GÖRE DAĞILIMI

HCC'li olgular tümör lokalizasyonuna göre gruplandırıldığında belirgin bir sağ lob hakimiyeti görülmektedir. Tümör dokusuna ait lokalizasyonun bilindiği hastalar içinde tümörün sadece sağ lobta olduğu bildirilen vakaların oranı %58'di. %31 oranında sağ ve sol lob mixt yerleşim, %10 oranında sol lob tek, %1 oranında sol lob multiple yerleşim mevcuttu.

Tablo 29. HCC tanılı hastalarda tümör lokalizasyonu

TÜMÖR YERLEŞİMİ					
		Sıklık	Yüzde	Gerçek Yüzde	Kümülatif Yüzde
Valid	SAĞ-SOL MİXT	64	30,92	30,92	30,92
	SAĞ LOB MULTİPLE	42	20,29	20,29	51,2
	SAĞ LOB TEK	78	37,68	37,68	88,9
	SOL LOB TEK	20	9,66	9,66	98,6
	SOL LOB MULTİPLE	3	1,45	1,45	100
	Toplam	207	100	100	



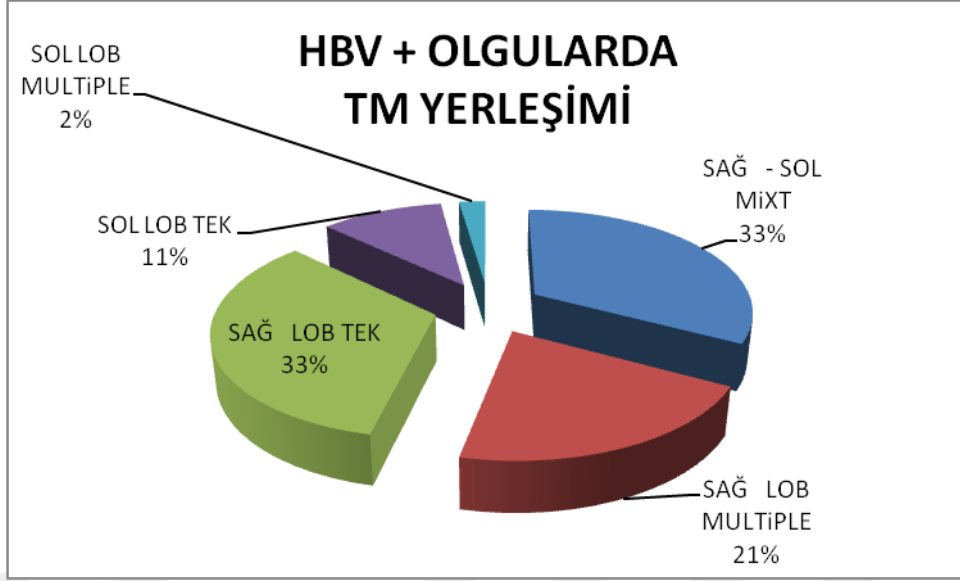
Şekil 23. HCC tanılı hastalarda tümör yerleşimi

HBV POZİTİF OLGULARDA TÜMÖR YERLEŞİMİ

HBV pozitifliği olan 131 HCC hastasında tümör en sık (%33,5) sağ lobda tek olmak üzere, %32,8 sağ ve sol lobda mixt, %20,6 sağ lobda multiple, %10,6 sol lobda tek, %2 sol lobda multiple yerleşimliydi.

Tablo 30. HBV pozitif olgularda tümör yerleşimi

HBV + OLGULARDA TM_YERLEŞİMİ				
	Sıklık	Yüzde	Gerçek Yüzde	Kümülatif Toplam
SAĞ- SOL MİXT	43	32,82	32,82	32,8
SAĞ LOB MULTİPLE	27	20,61	20,61	53,4
SAĞ LOB TEK	44	33,59	33,59	87
SOL LOB TEK	14	10,69	10,69	97,7
SOL LOB MULTİPLE	3	2,29	2,29	100
Toplam	131	100	100	



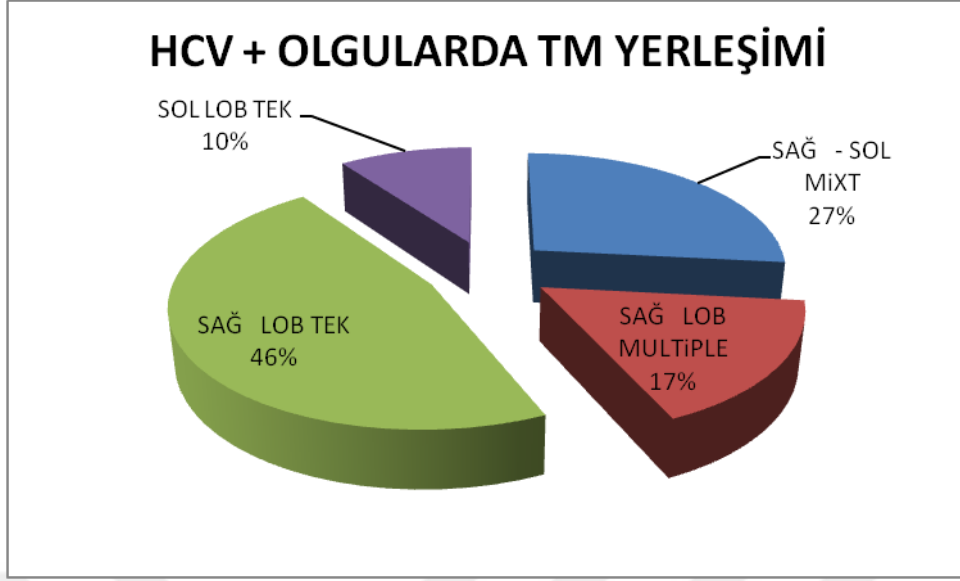
Şekil 24. HBV pozitif HCC vakalarında tümör yerleşimi

HCV POZİTİF OLGULARDA TÜMÖR YERLEŞİMİ

HCV pozitifliği olan 30 HCC hastasında tümör en sık %46,6 sağ lobda, tek olmak üzere, .526,6 sağ ve sol lobda mixt, %16,6 sağ lobda multiple, %10 sol lobda tek yerleşimliydi.

Tablo 31. HCV pozitif HCC vakalarında tümör yerleşimi

HCV + OLGULARDA TM_YERLEŞİMİ				
	Sıklık	Yüzde	Gerçek Yüzde	Kümülatif Toplam
SAĞ- - SOL MiXT	8	26,67	26,67	26,7
SAĞ- LOB MULTIPLE	5	16,67	16,67	43,3
SAĞ- LOB TEK	14	46,67	46,67	90
SOL LOB TEK	3	10,00	10,00	100
Total	30	100	100	



Şekil 25. HCV pozitif HCC vakalarında tümör yerleşimi

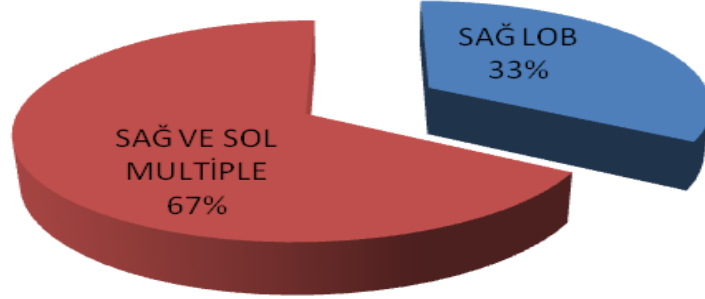
HEPATİT OLMAYAN, ALKOL KULLANAN HASTALARDA TÖMÖR YERLEŞİMİ

Hepatit olmayan, alkol kullanan HCC'li hastaların 1'i (%33,3) sağ lob, 2'si (%66,7) sağ ve sol multiple yerleşimliydi.

Tablo 32. Hepatiti olmayan ve alkol kullanan HCC hastalarında tümör yerleşimi

TM_YERLEŞİMİ	SIKLIK	YÜZDE	GERÇEK YÜZDE	KÖMÖLATİF YÜZDE
SAĞ LOB	1	33,3	33,3	33,3
SAĞ VE SOL MULTİPLE	2	66,7	66,7	100,0
Toplam	3	100,0	100,0	

Hepatit olmayan, Alkol kullanan hastalarda Tümör yerleşimi



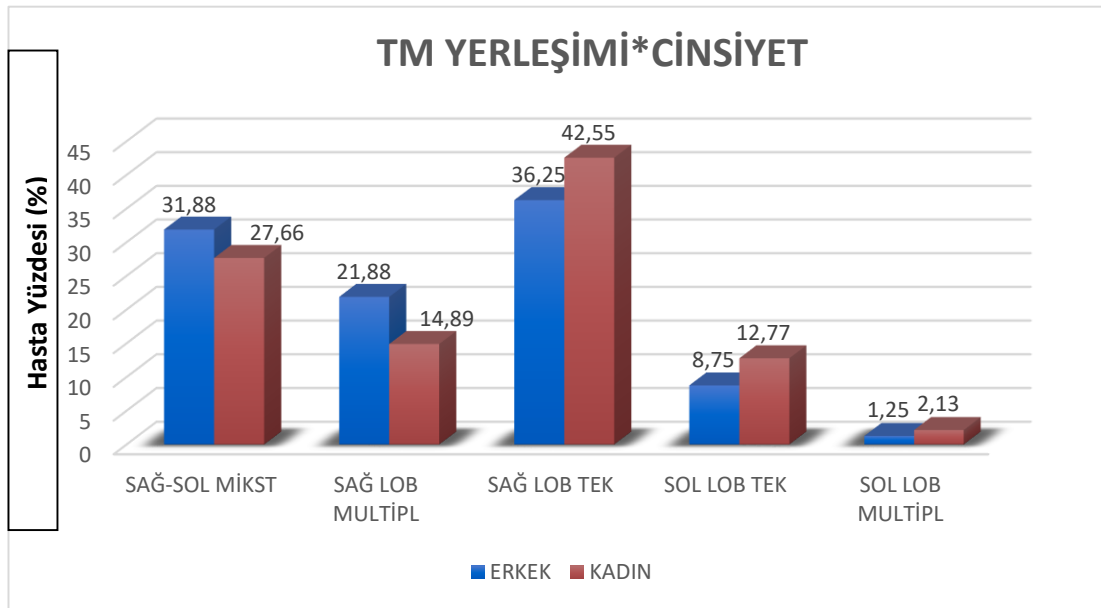
Şekil 26. Hepatiti olmayan ve alkol kullanan HCC hastalarında tümör yerleşim grafiği

CİNSİYETE GÖRE TÜMÖR YERLEŞİMİ

HCC'li kadın hastalarda tümör en sık %42 oranında sağ lobda tek olmak üzere, %27,7 sağ ve sol lobda mixt, %15 sağ lobda multiple, %13 sol lobda tek, %2 sol lobda multiple yerleşimliydi. Erkek hastalarda ise en sık %36 oranında sağ lobda tek, %32 sağ ve sol lobda mixt, %22 sağ lobda multiple, %9 sol lobda tek, %1 sol lobda multiple yerleşimliydi.

Tablo 33. HCC tanılı hastalarda cinsiyete göre tümör yerleşimi

			CİNSİYET		Toplam
			ERKEK	KADIN	
TM_YERLEŞİMİ SAĞ VE SOL MİXT	n		51	13	64
	TM_yerleşimi içindeki yüzde		79,7%	20,3%	100,0%
	Cinsiyet içindeki yüzde		31,9%	27,7%	30,9%
	SAĞ LOB MULTİPLE	n	35	7	42
	TM_yerleşimi içindeki yüzde		83,3%	16,7%	100,0%
	Cinsiyet içindeki yüzde		21,9%	14,9%	20,3%
	SAĞ LOB TEK	n	58	20	78
	TM_yerleşimi içindeki yüzde		74,4%	25,6%	100,0%
	Cinsiyet içindeki yüzde		36,2%	42,6%	37,7%
SOL LOB TEK	n		14	6	20
	TM_yerleşimi içindeki yüzde		70,0%	30,0%	100,0%
	Cinsiyet içindeki yüzde		8,8%	12,8%	9,7%
SOL LOB MULTİPLE	n		2	1	3
	TM_yerleşimi içindeki yüzde		66,7%	33,3%	100,0%
	Cinsiyet içindeki yüzde		1,2%	2,1%	1,4%
Toplam	n		160	47	207
	TM yerleşimi içindeki yüzde		77,3%	22,7%	100,0%
	Cinsiyet içindeki yüzde		100,0%	100,0%	100,0%

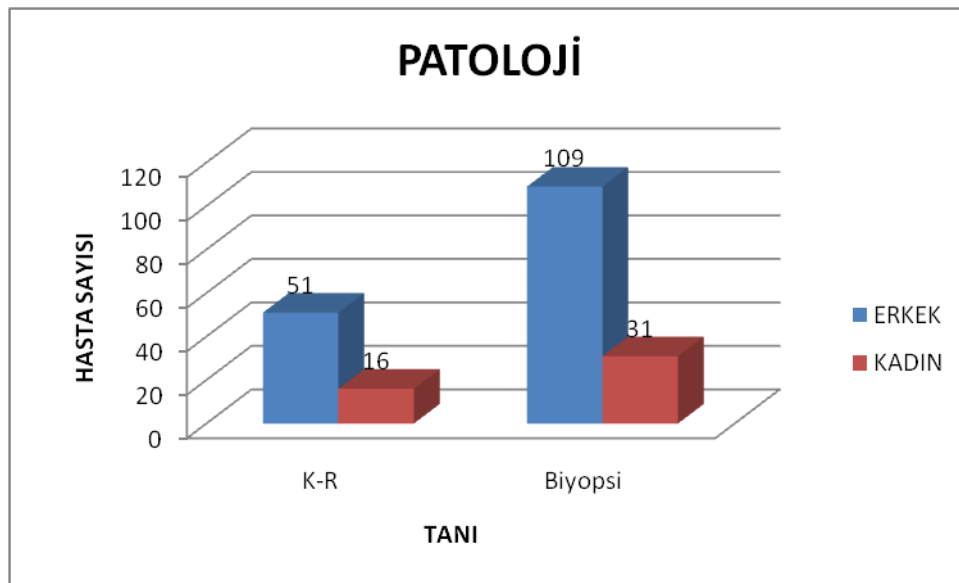
**Şekil 27. HCC tanılı hastalarda cinsiyete göre tümör yerleşimi**

KLİNİK VE PATOLOJİK TANI KONULAN OLGULARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

Klinik-radyolojik olarak tanı konulan 67 hastanın 51'i erkek, 16'sı kadındı. Patolojik tanı konulan 140 hastanın ise 109'u erkek, 31'i kadındı. HCC tanısı olan erkeklerin %68'ine biyopsi ile patolojik olarak tanı konulmuş olup %32'sine klinik-radyolojik tanı konulmuştur. HCC tanısı olan kadınların %66'sına biyopsi ile patolojik olarak tanı konmuş olup %34'üne klinik-radyolojik olarak tanı konulmuştur.

Tablo 34. HCC'li hastalarda cinsiyete göre klinik ve patolojik tanı dağılımı

CİNSİYET *TANI ÇAPRAZ TABLOLAMA					
			TANI		TOPLAM
			KLİNİK	PATOLOJİK	
CİNSİYET	ERKEK	SAYI	51	109	160
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	31,88	68,13	
		PATOLOJİ İÇİNDEKİ YÜZDE	76,12	77,86	77,3
	KADIN	SAYI	16	31	47
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	34,04	65,96	
		PATOLOJİ İÇİNDEKİ YÜZDE	23,88	22,14	22,7
TOPLAM		SAYI	67	140	207
		CİNSİYET İÇİNDEKİ YÜZDE	32,37	67,63	
		PATOLOJİ İÇİNDEKİ YÜZDE	100	100	100



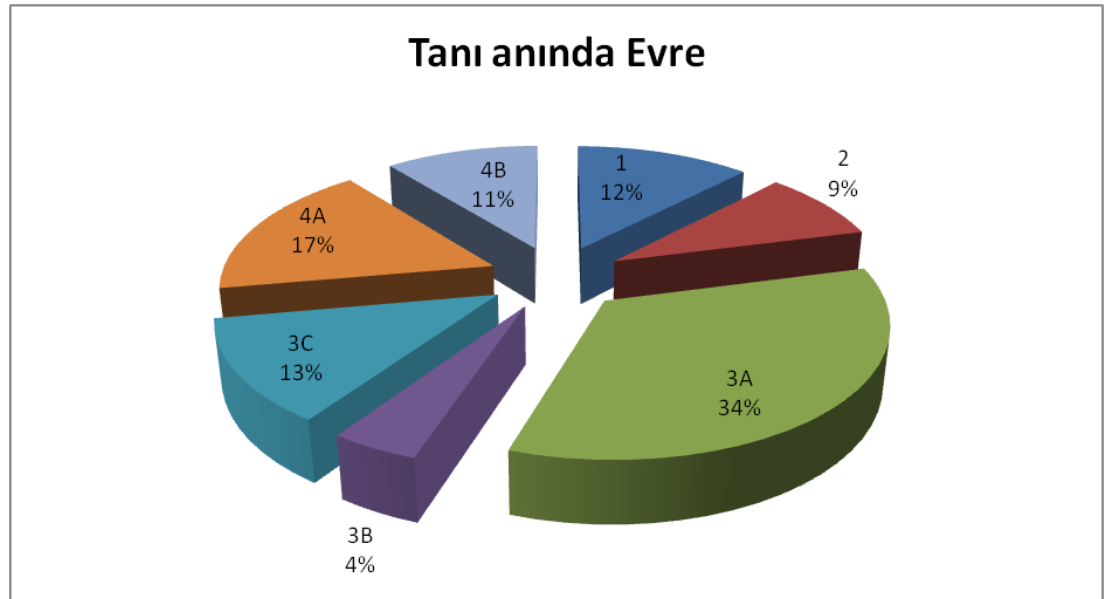
Şekil 28. HCC'li hastalarda cinsiyete göre klinik ve patolojik tanı dağılımı

OLGULARIN TANI ANINDAKİ EVRESİ

HCC tanısı alan hastalar TNM evrelemesine göre evrelendirilmiştir. Hastaların %34'ü evre 3A, %17'si evre 4A, %13'ü evre 3C, %12'i evre 1, %11 evre 4B, %9 evre 2, %4'ü evre 3B olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 35. HCC tanılı hastaların tanı anındaki evresi

TANI ANINDA EVRE					
		Sıklık	Yüzde	Gerçek Yüzde	Kümülatif Yüzde
Değer	1	25	12,08	12,20	12,20
	2	18	8,70	8,78	20,98
	3A	70	33,82	34,15	55,12
	3B	9	4,35	4,39	59,51
	3C	26	12,56	12,68	72,20
	4A	35	16,91	17,07	89,27
	4B	22	10,63	10,73	100,00
	Total	205	99,03	100,00	
Boş		2	0,97		
Toplam		207	100,00		



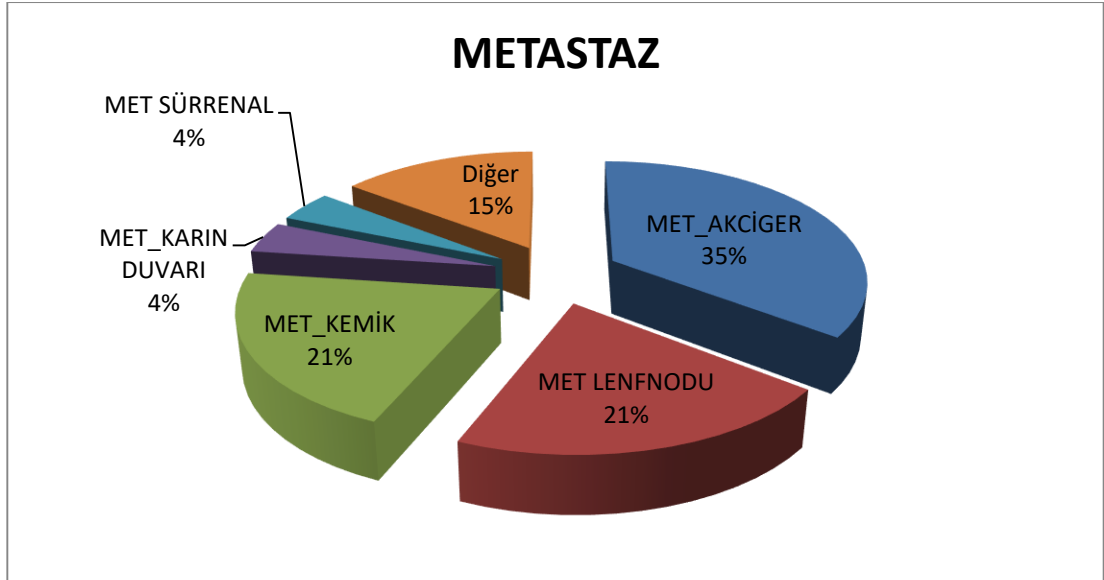
Şekil 29. HCC tanılı hastaların başvuru anındaki evresi

TANI ANINDA METASTAZI OLAN OLGULARIN DAĞILIMI

HCC tanısı alan 207 olgunun 48'inde tanı anında metastaz mevcuttu. Bunların 17'si (%35) akciğer, 11'i (%21) lenf nodu, 10'u (%21) kemik, 2'si (%4) karın duvar, 2'si (%4) sürrenal metastazdı.

Tablo 36. HCC tanısı olan vakalardaki mevcut metastazlar

Metastaz	N
AKCİGER	17
LENFNODU	11
KEMİK	10
KARIN_DUVARI	2
SÜRRENAL	2
DALAK	1
BEYİN	1
KARACİĞER	1
PLEVRA	1
MEDİASTEN	1
PERİTON	1



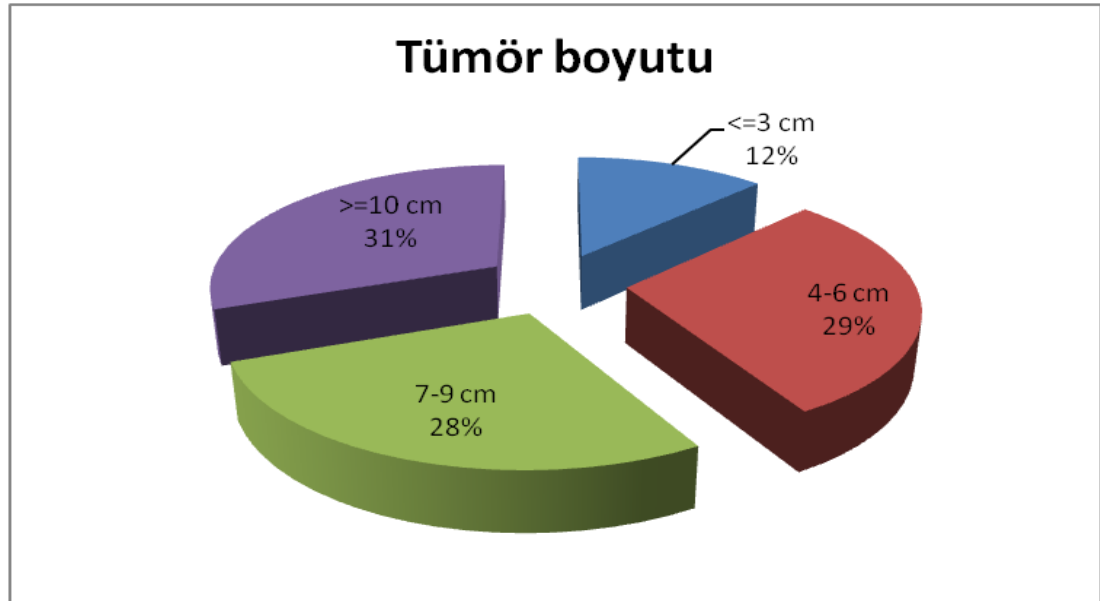
Şekil 30. HCC tanısı olan vakalardaki mevcut metastazlar

OLGULARIN TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE DAĞILIMI

HCC tanısı alan 207 olgunun 25'inde (%12,08) 3cm küçük, 58'inde (%28,02) 4-6 cm arasında, 55'inde (%26,57) 7-9 cm arasında, 61'inde (%29,47) 10 cm' den büyük bulunmuştur.

Tablo 37. HCC tanısı olan vakaların tümör boyutlarına göre dağılımı

TÜMÖR BOYUTU				
		SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
DEGER	<=3 cm	25	12,08	12,56
	4-6 cm	58	28,02	29,15
	7-9 cm	55	26,57	27,64
	>=10 cm	61	29,47	30,65
	Total	199	96,14	100
BOŞ		8	3,86	
TOPLAM		207	100	



Şekil 31. HCC tanısı olan vakaların tümör boyutlarına göre dağılımı

BIYOKİMYA SONUÇLARI:

ALKALİ FOSFATAZ(ALP)

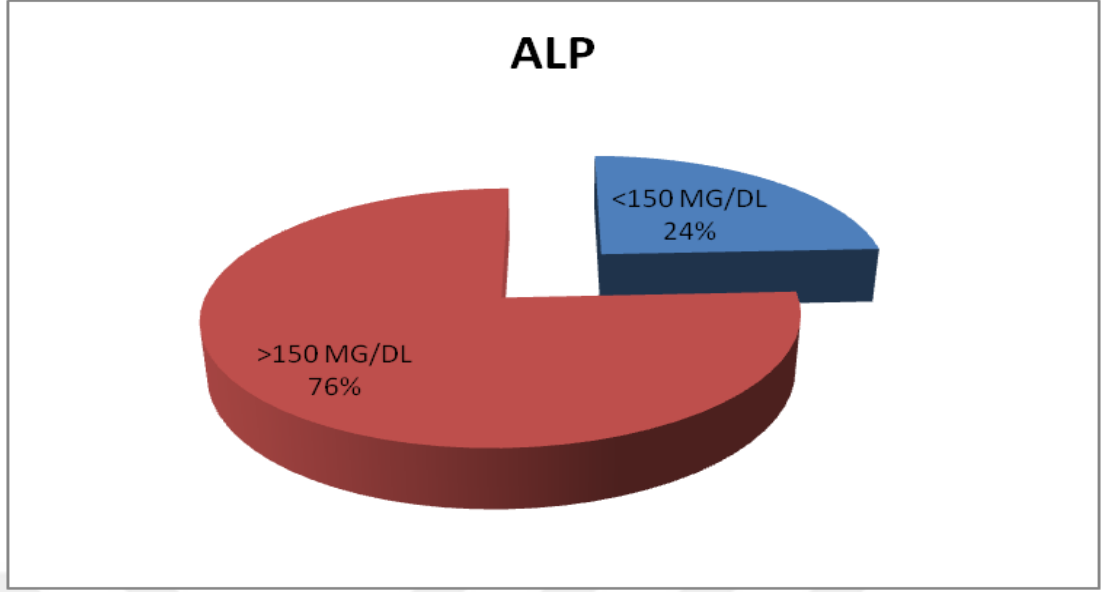
Alkali fosfataz hastaların %75,7'sinde normalin üzerinde bulunmuştur. ALP düzeyleri 150 mg/dl altında 40 (%24,24) hasta, 150 mg/dl üstünde 125 (%75,76) hasta bulunmaktadır. Hastaların serum ALP düzeyi ortalama 389 mg/dl, en az 33 mg/dl, en fazla 3500 mg/dl olarak saptandı.

Tablo 38. Vakaların serum ALP maksimum, minimum ve ortalama düzeyi

Tanımlayıcı istatistikler					
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
ALP	165	33	3500	389,303	459,804

Tablo 39. Vakaların serum ALP düzeylerinin dağılımı

ALP				
	ALP değeri mg/dl	SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
Değer	<150	40	19,32	24,24
	>150	125	60,39	75,76
	Toplam	165	79,71	100
BOŞ		42	20,29	
TOPLAM		207	100	



Şekil 32. Vakalardaki serum ALP düzeylerinin dağılımı

GAMAGLUTAMİL TRANSPEPTİDAZ(GGT)

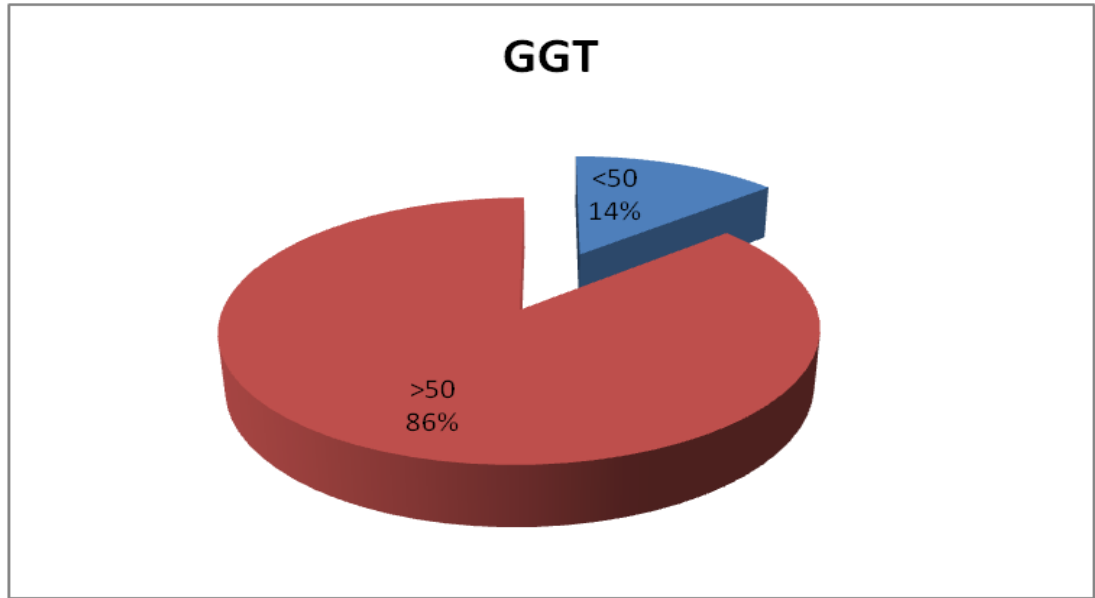
Hastaların %86,3'ünde GGT normalden yüksek bulunmuştur. GGT düzeyleri 50'nin altında 23 (%13,69) hasta, 50'nin üstünde 145 (%86,31) hasta bulunmaktadır. Hastaların serum GGT ortalama değeri 221 mg/dl, en az 16 mg/dl, en fazla 1295 mg/dl idi.

Tablo 40. Vakaların serum GGT maksimum, minimum ve ortalama değeri

Tanımlayıcı istatistikler					
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
GGT	168	16	1295	221,899	228,477

Tablo 41. Vakaların serum GGT düzeylerinin dağılımı

GGT				
	GGT değeri mg/dl	SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
Değer	<50	23	11,11	13,69
	>50	145	70,05	86,31
	Toplam	168	81,16	100
BOŞ		39	18,84	
TOPLAM		207	100	



Şekil 33. Vakalardaki serum GGT düzeylerinin dağılımı

BİLLİRUBİN

Hastalardaki serum bilirubin düzeyi maksimum 48 mg/dl, minimum 0 mg/dl, ortalama 2,65 mg/dl olarak saptandı.

Tablo 42. Vakaların serum bilirubin maksimum, minimum ve ortalama değerleri

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER					
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
BİLLÜRİBİN	207	0,2	48	2,65	5,254

ALBÜMİN

Hastaların serum albümin düzeyi maximum 5,1 g/dl, minimum 1,2 g/dl, ortalama 3,2 g/dl olarak saptandı.

Tablo 42. Vakaların serum albümin maksimum, minimum ve ortalama değerleri

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER					
	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. sapma
ALB	207	1,2	5,1	3,21	0,917

LAKTAT DEHİDROGENAZ

Hastaların serum LDH seviyelerinin maksimum değeri 2215, minimum değeri 2, ortalama değeri de 455 idi.

Tablo 44. Hastaların serum LDH maksimum, minimum ve ortalama düzeyleri

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER					
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
LDH	207	2	2215	455,46	294,535

ALFA FETOPROTEİN

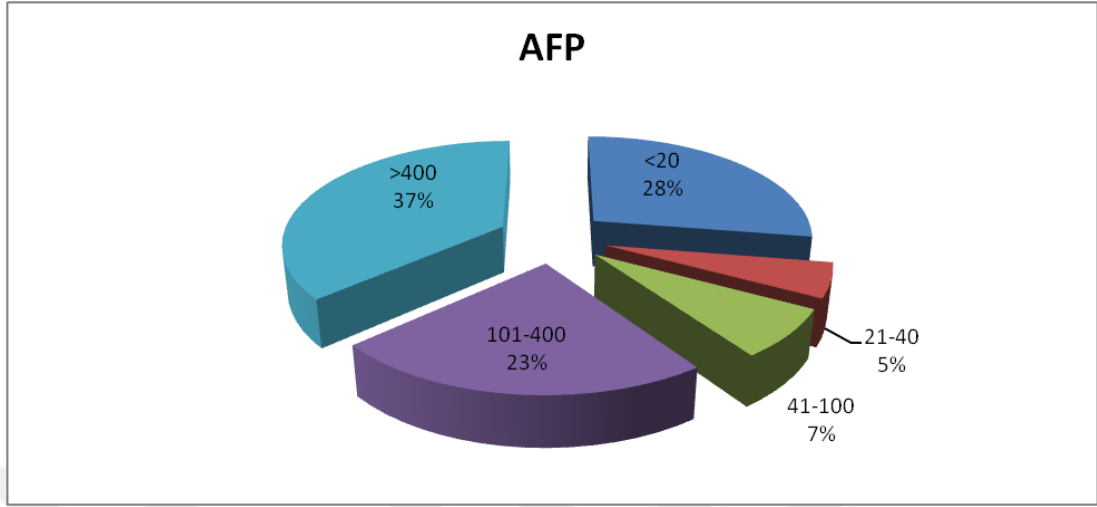
Serum AFP değerine ulaşabildiğimiz 189 olgudan 40 olguda serum AFP değeri normal sınırlarda bulunmuştur. Hastaların %78,8'inde ise normalden yüksek bulunmuştur. Serum AFP değeri olguların % 60'ında 100 ng/ml'nin üzerinde, olguların %37'sinde 400 ng/ml'nin üzerinde saptandı.

Tablo 45. Hastaların serum AFP maksimum, minimum ve ortalama değerleri

Tanımlayıcı istatistikler					
	N	Minimum	Maksimum	ORTALAMA	Std.Sapma
AFP	189	0,6	54000	4376,218	12912,333

Tablo 46. Hastaların serum AFP düzeylerinin dağılımı

	AFP değeri ng/ml	SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE
	<20	52	25,12	27,51
	21-40	10	4,83	5,29
	41-100	14	6,76	7,41
	101-400	44	21,26	23,28
	>400	69	33,33	36,51
	Toplam	189	91,30	100
BOŞ		18	8,70	
TOPLAM		207	100	



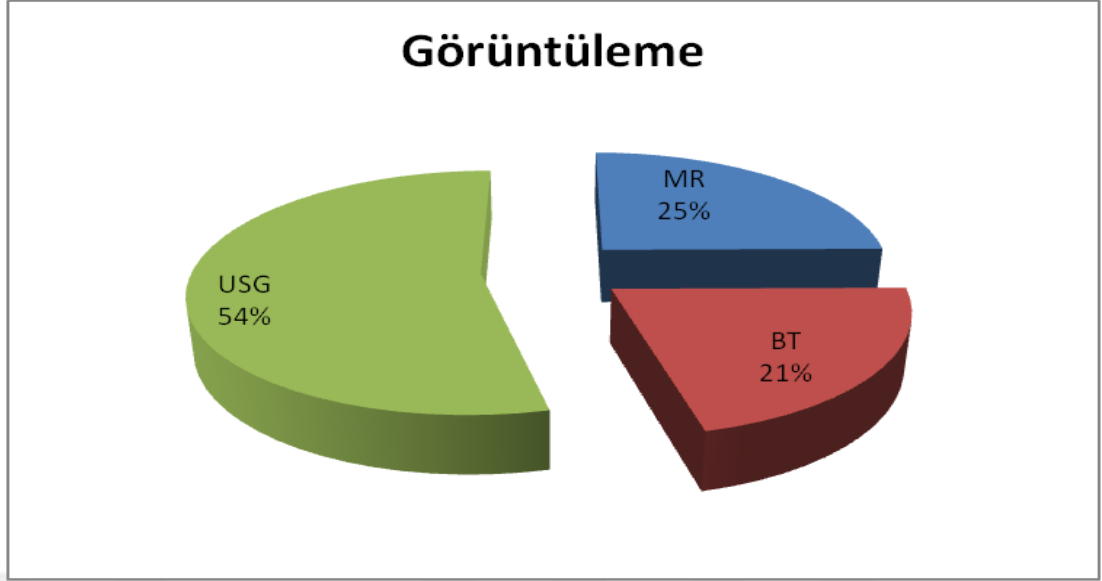
Şekil 34. Vakalardaki serum AFP düzeylerinin dağılımı

TANI YÖNTEMLERİ:

Hastalarımızın teşhisinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olarak USG dikkat çekmekte diğer yöntemler (BT ve MR) tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Nodüllere yönelik ayırıcı tanıda en etkili yöntemlerden biri USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapılmasıdır.

Tablo 47. HCC'li hastaların tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri

	SIKLIK	YÜZDE	GERÇEK YÜZDE	KÜMÜLATİF YÜZDE
GÖRÜNTÜLEME MR	42	20,3	24,9	24,9
BT	36	17,4	21,3	46,2
USG	91	44,0	53,8	100,0
TOPLAM	169	81,6	100,0	
BOŞ	38	18,4		
TOPLAM	207	100,0		
HCC	140	67,6		



Şekil 35. Hastaların tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin dağılım grafiği

SURVEY

Takip edilen 142 hastada maksimum yaşam süresi 48 ay, minimum yaşam süresi 1 hafta ve ortalama yaşam süresi de 7 ay olarak saptandı.

Tablo 47. HCC'li hastalarda yaşam süresi

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER					
	N	Minimum	Maksimum	ORTALAMA	Std.sapma
SURVEY(ay)	142	0,25	48	7,10	8,655

5. TARTIŞMA

Gelişen yaşam standartları bazı toplumlarda HCC sıklığının azalması yönünde bir beklenti oluşturmalarına rağmen çalışmalar paradoksal bir sonuçla halen karaciğer kanser oranlarında engellenemeyen bir artış göstermektedir. Japonya'da 19357 otopsinin değerlendirildiği bir çalışmada HCC oranı 1958-1959 yılları arasında %1,91 olarak bildirilirken 1986-1987 yıllarında %7,66'ya yükseldiği bildirilmiştir (190). Benzer bir yükselme öyküsü Los Angeles'ta saptanmış, oranlar 1918-1953 yılları için %0,15 iken 1964-1983 yılları aralığında %1,48 olarak bildirilmiştir (191,192). ABD'de son iki dekatta HCC vakalarının insidansı artmıştır (193). El-Seraq ve Mason üç ulusal veri datasını incelemişler ve 1970 sonları ile 1990 başları arasındaki zaman diliminde HCC'ye bağlı mortalitenin %41, HCC'den kaynaklanan hastaneye yatış oranlarının ise %46 oranında arttığını saptamışlardır. Bu değişiklik 1976-1980 arasında 1,4/100.000 oranında bildirilen insidansın 1991-1995 döneminde 2,4/100.000'e yükselmesine bağlanmıştır (194).

HCC vakalarının yaklaşık %80'inde etyolojik neden HBV enfeksiyonu olup HCC sıklığı HBV taşıyıcılık oranlarıyla paralellik göstermektedir (195).

Çalışmamızın sonuçları ülkemizde HBV enfeksiyonu halen HCC gelişme riski açısından başlıca risk grubunu oluşturmakta bunu hepatit C ve alkol izlemektedir. Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalar da HCC için başlıca risk faktörünün HBV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir. Uzunalimoğlu ve ark.nın 2001 yılında yayınladıkları çok merkezli çalışmada HCC'li hastalarda HBV sıklığı %56, HCV sıklığı %23,2, aşırı alkol alanların oranı %15,9 olarak bildirilmiştir (196). Ülkemizde yapılan çalışmalarda HCC olgularında HBsAg pozitifliği, %42 ile %68 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (197-200).

Bizim çalışmamızda da HBV, hastaların %65,5'ini oluşturmaktadır. Toplam 9 HBsAg negatif anti-HBc pozitif bulunmuştur. Matsuzaki ve ark. Japonya'da yakın bir geçmişte HBV ve HCV'ye ait serolojik bulguları bulunmayan HCC'li bir grup hastada HBV-DNA'nın host genomuna entegre

olduğunu göstermişlerdir. Bu durum daha önce geçirilmiş HBV enfeksiyonunun da neoplastik gelişimde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Delta pozitifliği toplamda sadece 4 hastada saptanmış olup HBV pozitif hastalar içindeki oranı %3 bulunmuştur.

HCV hastalarımızın %15'inde pozitif bulunmuştur. İkinci sıklıktaki HCC gelişimi risk faktörü durumundaki HCV'nin bu oranı, 1993 yılında yine Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Özdemir ve ark. tarafından 1987-1992 yılları arasında 54 hastalık primer karaciğer tümörlerine ait yapılan çalışmada HCV pozitifliğinin hiç saptanmadığı düşünülecek olursa giderek artan bir önemle araştırılması gerektiği açıktır (201). Bu yıllarda HCV testlerinin konumu ve duyarlılığı da ayrıca tartışmaya açıktır. Ökten ve ark. tarafından 1998 yılında yayınlanan kronik hepatitlerin etyolojilerine yönelik, 1991-1994 ile 1994-1997 yıllarının kıyaslandığı çalışmalarında HBV sıklığı %56'dan %46,5'e inerken, kronik C hepatitinin %23'ten %35'e çıktığı belirtilmiştir (202).

HCC'li hastalarda yaş dağılımı erkeklerde %33,8 50-59 yaş dilimi arasında, kadınlarda %31,9 oranında >70 yaş dilimi arasında olduğu görüldü. Erkeklerin medyan değeri 58, kadınların medyan değeri 64 idi.

HBV'li HCC hastalarının yaş dağılımları, HCV'li hastalarla kıyaslandığında vaka yığılmasının olduğu yaş aralığının daha ileri yaşlara, kabaca 10 yıl sonraya, kayış olduğu görülmektedir. HBV pozitif HCC'li hastalarda yaşa ait medyan değer 57 iken; HCV pozitif hastalarda 67 olarak hesaplanmıştır.

HBV virusuna bağlı HCC'li hastalarda belirgin bir erkek hasta yoğunluğu söz konusudur. HBsAg pozitifliği olan HCC'li hastalarda erkeklerin oranı % 84 bulunmuştur. HCV virusuna bağlı HCC'li hastalarda erkeklerin oranı %70 bulunmuştur.

Hastalarda alkol kullanma öyküsü oranı % 11,1'dir. Ancak anamnez formlarında ağır alkol alımı olarak 10 yılı aşan süre günde 60 gr üzerinde alınmasına dair öykü sadece 6 hastada mevcuttur. Ayrıca alkol alım öyküsü olan sirotik 22 hastanın 16'sında HBV, ikisinde HCV, birinde HBV ve HCV

birlikte pozitif bulunmuştur. Sadece üç hastada alkol izole risk faktörü olarak görülmektedir ki bu hastalarımız da ağır alkol alımı öyküsü olan hastalarımız arasındadır.

Alkol, bildirilen bu oran da göz önüne alınarak ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmeli ve birlikte bulunan diğer etyolojik nedenlerle siroza gidişte sinerjistik etkisinin varlığı unutulmamalıdır.

Diğer etyolojilere yönelik olarak genetik hemokromatoz ülkemizde oldukça nadirdir. Ayrıca Wilson Hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kolestatik karaciğer hastalıkları ve otoimmün hepatit gibi hastalıklarda HCC gelişimi nadir olarak bildirilmektedir. Ökten ve ark. tarafından yapılan etyolojiye yönelik çalışmada otoimmün hepatitin oranı %1,5 olarak bildirilmiştir (202).

İlk başvuru anında kronik hepatit ve siroz tanıları sırasıyla %78 ve %64 olarak bildirilmesine rağmen hastaneye yatırılarak klinik, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik değerlendirilmeleri yapılan hastalarda tanısal değerlendirme sonrası bu oranlar %80,6 siroz olarak saptanmıştır. Bu oranlar HCC'nin %80-90 siroz zemininde geliştiğini söyleyen literatür bulguları ile uyumlu görülmektedir.

İlk başvurudaki muayene bulguları içinde yer alan ağırlı hepatomegali literatürde de en sık bildirilen bulgulardan biri olmakla beraber genellikle tümör çapına bağlı bir bulgu olarak dikkat çekmektedir. Tümör bu belirtiliyle ortaya çıktığında genellikle 6 cm çapa ulaşmıştır. Bu bulgu genellikle büyümüş tümörün karaciğer kapsülünü girmesiyle ortaya çıkar (203). Gecikmiş tanı ile başvurunun daha sık yapıldığı gelişmekte olan ülkelerden yapılan bildirilerde bu bulguya ait oran da yüksek sıklıkta bildirilmektedir.

Tümör lokalizasyonuna ait yapılan değerlendirmede tümörün %85 sağ lobda yerleşmiş olduğu görülmektedir. Bu bulgu Özdemir ve ark.na ait çalışmada bildiren yerleşim dağılımı ile benzerlik göstermektedir (201).

Hastalarda ilk tanı testi olarak %54 oranında USG kullanıldı. Diğer tanı yöntemleri olan BT ve MR yardımcı olarak kullanılmıştır. Tanı testi olarak

ultrasonografi hastaların ilk tanı konulmasında etkili bir yöntem olarak görülmektedir. USG kolay uygulanabilir, maliyet etkin, yan etkisi olmayan bir görüntüleme yöntemidir. USG tarama testi olarak kullanıldığında spesifitesi >90 olarak bildirilmiş sensitivitesi ise % 65-80 arasında bildirilmiştir (204).

Testin yetersiz kaldığı durumlarda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri tamamlayıcı testler olarak kullanılmaktadır. Görüntülemedeki tüm gelişmelere rağmen HCC taramasında tek başına kullanarak nodüllerin ayırıcı tanısında malign benign ayrımı yapabilen ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Bu ayrımın yapılamadığı nodüllerle ilgili olarak USG eşliğinde yapılan karaciğer biyopsisi de tanısal girişimleri destekleyen önemli bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Caturelli ve ark. 294 adet yeni saptanan nodülere ait çalışmada 2 cm.den küçük nodülleri olan ve alfa fetoproteinle tanı konulamamış hastalarda USG rehberliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile % 87,6 hastada HCC tanısı koymuşlardır. 1 cm.den küçük lezyonlarda bu oran % 68,7 olarak tesbit edilmiştir (205).

Hastaların %76'sında normalden yüksek bulunan alkali fosfatazin belirgin ve beklenmedik yüksekliği HCC gelişimini düşündürmelidir. Benzer değerlendirme hastaların %86'sında normalden yüksek sınırlarda saptanan GGT için de geçerlidir.

AFP'nin, ABD ve Avrupa'daki HCC'li hastaların yaklaşık %60-70'inde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (206). Normal aralığı 0-20 ng/mL olan AFP, 400'ü aşan seviyelerde tanı koydurucudur. Ancak AFP değerleri ile herhangi bir klinik ya da biyokimyasal değerın teşhis sonrası yaşam süresini öngören net bir korelasyonu yoktur (207).

Alfa fetoprotein düzeyine ulaşamayan 18 hastanın dışında AFP düzeyi hastalarımızın %78,8'inde normalden yüksek bulunmuştur. 114 hastada 100ng/mL'nin, 69 hastada 400 ng/mL'nin, 39 hastada 1000ng/mL'nin üzerinde AFP değerleri elde edilmiştir.

Taramanın HCC'ye bağlı mortaliteyi azalttığı sadece bir çalışmada gösterilmiştir. Çin'de yapılan bu çalışmada HBV'li hastalar 6 ayda bir AFP ve

USG ile incelenmişler, HCC gelişen hastalarda ise uygun ve mümkün olanlarına hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. Çalışmanın 5. yılı sonunda mortalitenin taranan grupta tarama yapılmayan gruba oranla %37 daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak HBV dışı nedenlere bağlı karaciğer hastalığına ait başarılı sonuç gösteren eşdeğer bir tarama çalışması yoktur.

Tarama testleri, küratif tedavinin mümkün olduğu erken evrede HCC'nin saptanmasını sağlayacak duyarlılıkta olmalıdır. Oysa 11 hastada HCC varlığına rağmen AFP testi normal sınırlarda saptanmıştır. Adı geçen bu testler tarama testi olarak yetersiz kalmakla beraber yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle AFP tanı testi olarak değerini korumaktadır (208).

6. SONUÇ

Sonuç olarak; 207 HCC'li hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada HCC ileri yaşlarda özellikle erkeklerde sık görülmekte ve HCC için ülkemizde halen viral etiyoloji, özellikle de HBV (%68,2) ve HCV (%16,6) en önemli risk faktörü olarak görünmektedir. Hastaların %64'ü sirotik evrede kronik karaciğer parankim hastalığına sahipti.

Görüntüleme yöntemleriyle hastalarımızın tümörün lokalizasyonunun belirgin şekilde sağ lobta ve tümör boyutunun >7cm olduğu saptandı.

Hastalarımızın serum AFP değeri belirgin şekilde normalin üstündeydi. HCC'de tanıda yardımcı marker olabileceğini, ancak hastalık progresyonu ve sağkalım üzerine önemli etkisinin olmadığını ve diğer laboratuvar bulgularının anormal olmakla birlikte nonspesifik olduğunu söyleyebiliriz.

Metastatik hastalıkların %35'ini akciğer, %21'in, lenf nodu, %21'ini kemik, %4'ünü karın duvarı ve yine %4'ünü sürrenal metastazı saptandı.

Tüm tedavi uygulamalarına rağmen hastaların yaşam süresi en fazla 48 ay, en az 1 hafta olmak üzere ortalama 7 ay gibi kısa bir süre olarak saptandı.

Önerildiği gibi HCC gelişimi açısından yüksek riskli hastalar takip programına alınmalıdırlar. Takip amaçlı hastalara 6-12 ayda bir ultrasonografi incelemesi ve AFP bakılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet* 2001;2:533-543.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002.
3. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 2000;20:312-318.
4. Schaffer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999;353:1253-1257.
5. Rustgi VK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:545-551.
6. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962-972.
7. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:674-682.
8. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma. A study in Greece using third generation assays. *Cancer causes control* 2000;11:171-175.
9. Yuan JM, Gavindarajan S, Henderson BE, Yu MC. Low prevalence of hepatitis C infection in hepatocellular carcinoma (HCC) cases and population controls in Guangxi, a hyperendemic region for HCC in the People's Republic of China. *Br J Cancer* 1996;74:491-493.
10. Tong MJ, Hwang SJ. Hepatitis B virus infection in Asian countries. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:523-36.
11. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000;160:3227-3230.
12. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-543.
13. Parkin DM. Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[No. 155]. 2002. Lyon:IARC Press.
14. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:1049-1055.
15. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94:290-296.

16. Chang MH, Chen CJ, Lai MS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1855–1859.
17. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:674–682.
18. Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. *Science* 2000; 287:1253–1258.
19. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53:790–794.
20. Yu MW, Yang YC, Yang SY, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1644–1651.
21. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62(Suppl 1):8–17.
22. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31:777–782.
23. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000; 90:1562–1569.
24. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150:1051–1054.
25. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1207–1209.
26. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence based approach. *J Hepatol* 2001; 34:593–602.
27. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:479–486.
28. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M. Long-term histologic and virologic outcomes of acute selflimited hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37:1172–1179.
29. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942–1956.

30. Kane MA. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:2–3.
31. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005; 34:1329–1339.
32. Yamamoto T, Kajino K, Kudo M. Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by clonign and polymerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 1999; 29:1446–1452.
33. Stagle BL, Zhou YZ, Butel JS. Hepatitis B virus integration event in human chromosome 17p near the p53 gene identifies the region of the chromosome commonly deleted in virus-positive hepatocellular carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51:49–54.
34. Tokino T, Matsubara K. Chromosomal sites for hepatitis B virus integration in human hepatocellular carcinoma. *J Virol* 1991; 65:6761–6764.
35. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG. Analysis of liver diseases, nuclear HBsAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. Anti – Hbe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983; 3:656–662.
36. Pantisso P, Poon MC, Tiollais P. Detection of HBV in mononuclear blood cells. *Br Med J* 1984; 288:1563–1566.
37. Wang W, London T, Feitelson MA Hepatitis Bx antigen in hepatitis virus carrier patients with liver cancer. *Cancer Res* 1991; 51:4971–4977.
38. Unsal H, Yakicier C, Marçais C. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proct Natl Acad Sci USA* 1994; 822–826.
39. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29:1124–1130.
40. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001; 34:748–755.
41. Donato F, Tagger A, Gelatti U. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323–331.
42. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809–816.
43. CrampME. HBV _ HCV _ HCC?. *Gut* 1999; 45:168–169.

44. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:1435–1440.
45. Anonim. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. *Lancet* 1998; 351:1535–1539.
46. Imai Y, Kawata S, Tamura S. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:94–99.
47. Niederau C, Lange S, Heintges T. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28:1687–1695.
48. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29:1870–1875.
49. Okanoue T, Itoh Y, Minami M. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatol* 1999; 30:653–659.
50. Overall evaluations of carcinogenicity and updating of IARC monographs. IARC Monographs 1987; 83-87.
51. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B₁ to a reactive derivative toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer Res* 1972; 32:2058–2066.
52. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350:429–431.
53. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:441–448.
54. Qian GS, Ross RK, Yu MC. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:3–10.
55. Wolk A, Gridley G, Svensson M. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12:13–21.
56. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29:220–222.

57. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36:1349–1354. 2572 El-Serag and Rudolph *Gastroenterology* Vol. 132, No. 7
58. Bugianesi E, Leone N, Vanni E. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134–140.
59. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10:69–73.
60. Fiore G, Fera G, Napoli N, Vella F, Schiraldi O. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:125–129.
61. Cotrim HP, Parana R, Braga E, Lyra L. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? *Am J Gastroenterol* 2000; 5:3018–3019.
62. Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int* 2001; 51:127–131.
63. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002; 37:154–160.
64. Adams LA, Lymp JF, St SJ, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113–121.
65. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625–1638.
66. Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish recordlinkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A:344–350.
67. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117–1123.
68. Ratziu V, Trabut JB, Poynard T. Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6:22–29.
69. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358–1364.
70. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:190–195.

71. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:75–85.
72. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37: 837–842.
73. Wong VS, Wight DG, Palmer CR, Alexander GJ. Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model. *J Clin Pathol* 1996; 49:465–469.
74. Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001; 21:266–271.
75. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97:3036–3043.
76. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33:106–115.
77. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39:179–187.
78. El Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126:460–468.
79. Adami HO, Chow WH, Nyren O. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1472–1477.
80. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1360–1365.
81. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369–380.
82. Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen City cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:369–376.
83. Tanaka K, Hirohata T, Fukuda K, Shibata A, Tsukuma H, Hiyama T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese women. *Cancer Causes Control* 1995; 6:91–98.
84. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):72–78.

85. De BV, Welsh JA, YuMC, Bennett WP. p53 mutations in hepatocellular carcinoma related to oral contraceptive use. *Carcinogenesis* 1996; 17:145–149.
86. Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma. Incidental discovery after long-term oral contraceptive use. *West J Med* 1991; 155:416–418.
87. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43:643–652.
88. Maheshwari S, Kramer J, El-Serag HB. The association between oral contraceptives and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*.
89. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:442–447.
90. Willis G, Bardsley V, Fellows IW, Lonsdale R, Wimperis JZ, Jennings BA. Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2005; 5:17.
91. Blanc JF, De Ledinghen V, Bernard PH. Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol* 2000; 32:805–811.
92. Fracanzani AL, Fargion S, Stazi MA. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35:27–32.
93. Boige V, Castera L, de RN. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* 2003; 52:1178–1181.
94. Hellerbrand C, Poppl A, Hartmann A, Scholmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:279–284.
95. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, Chen CJ. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1995; 55:1301–1305.
96. Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999; 150:367–374.
97. Talamini R, Polesel J, Montella M. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2006; 119:2916–2921.
98. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N. Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer* 2003; 88: 689–694.

99. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer* 2002; 87:956–959.
100. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005; 42:528–534.
101. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007; 98:214–218.
102. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatol Res* 2006; 36:201–208.
103. Montella M, Polesel J, La VC. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer* 2007; 120:1555–1559.
104. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005; 116:150–154.
105. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:293–300.
106. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 93:607–610.
107. Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, et al. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate / insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:10351–10355.
108. Salvucci M, Lemoine A, Azoulay D, et al. Frequent microsatellite instability in posthepatitis B viral cirrhosis. *Oncogene* 1996; 13: 2681–2685.
109. Macdonald Graeme A. Pathogenesis of Hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease* 2001; 5 (1), 69–85.
110. Sugano, S, Miyoshi, K, Suzuki, T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:184.
111. Bruix, J, Castells, A, Calvet, X, et al. Diarrhea as a presenting symptoms of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990; 35:681.
112. Kew, MC. Tumors of the liver. In: *Hepatology: A textbook of liver disease*, Zakim, D, Boyer, T (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1996. p.1513.

113. Lai, CL, Ng, RP, Hypokalemia, AS. The diagnostic value of the ratio of serum gammaglutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:41.
114. Yoon, KT, Kim, JK, Kim do, Y, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:104.
115. Wudel, LJ Jr, Delbeke, D, Morris, D, et al. The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 2003; 69:117.
116. Otegbayo, JA, Atalabi, OM, Yakubu, A. Clinicoradiologic and sonographic patterns of metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:1620.
117. Yuki, K, Hirohashi, S, Sakamoto, M, et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66:2174.
118. Yang, Y, Nagano, H, Ota, H, et al. Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery* 2007; 141:196.
119. Aramaki, M, Kawano, K, Kai, T, et al. Treatment for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following successful hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2931.
120. Tonolini, M, Solbiati, L, Ierace, T, et al. Extrahepatic recurrence and second malignancies after treatment of hepatocellular carcinoma: spectrum of imaging findings. *Radiol Med (Torino)* 2002; 103:196.
121. Kew, MC, Dos Santos, HA, Sherlock, S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4:408.
122. Schwartz, JM, Larson, AM, Gold, PJ, et al. Hepatocellular carcinoma: A one year experience at a tertiary referral center in the United States (abstract). *Hepatology* 1999; 30:278A.
123. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751.
124. Bruix, J, Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208.
125. Llovet, JM, Bustamante, J, Castells, A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29:62.

126. Gogel, BM, Goldstein, RM, Kuhn, JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14:15.
127. Wu, JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver disease: A review. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20:98.
128. Collier, J, Sherman, M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27:273.
129. Lok, AS, Lai, CL. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9:110.
130. Weitz, IC, Liebman, HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review. *Hepatology* 1993; 18:990.
131. Nakamura, S, Nouse, K, Sakaguchi, K, et al. Sensitivity and specificity of des-gammaprothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2038.
132. Aoyagi, Y, Oguro, M, Yanagi, M, et al. Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 77:1781.
133. Policy 3.6.4.4. on Organ Distribution: Allocation of Livers. Available at: www.unos.org. Accessed June 27,2006
134. Durand F. Regimbeau JM. Belghiti J. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2001; 35:254-258.
135. Takamori R. Wong LL. Dang C. Wong L. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transpl.* 2000; 6:67-72.
136. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Rev Radiol.* 1991; 178:253-258.
137. Schotman SN. De Man RA. Stoker J. Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy. *Gut.* 1999; 45:626-627.
138. Robbins, S, Kumar, V. Basic Pathology, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 1987. p.598.
139. Okuda, K, Ohtsuki, T, Obata, H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918.

140. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31:840.
141. Tang, ZY. Liver cancer. In: *Manual of Clinical Oncology*, Pollock, RE (Ed), Wiley- Liss, Inc., New York 1999. p.407.
142. Primack, A, Vogel, CL, Kyalwazi, SK, et al. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Ugandan patients. *Cancer* 1975; 35:1357.
143. Lai, CL, Lam, KC, Wong, KP, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981; 47:2746.
144. Ikai, I, Yamaoka, Y, Yamamoto, Y, et al. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: Proposal as a Standard therapy. *Ann Surg* 1998; 227:433.
145. Vauthey, JN, Lauwers, GY, Esnaola, NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1527.
146. Ishak, K, Baptista, A, Bianchi, L. et al., Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696.
147. Nzeako, UC, Goodman, ZD, Ishak, KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:65.
148. Kosuge, T, Makuuchi, M, Takayama, T, et al. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:328.
149. Bilimoria, MM, Lauwers, GY, Doherty, DA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:528.
150. Farinati, F, Rinaldi, M, Gianni, S, Naccarato, R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89:2266.
151. Levy, I, Sherman, M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50:881.
152. Ueno, S, Tanabe, G, Sako, K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Hepatology* 2001; 34:529.
153. Villa, E, Colantoni, A, Camma, C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 2003; 21:441.

154. Cho, YK, Chung, JW, Kim, JK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008; 112:352.
155. Llovet, JM, Bru, C, Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329.
156. Marrero, JA, Fontana, RJ, Barrat, A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41:707.
157. Cillo, U, Vitale, A, Grigoletto, F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44:723.
158. Bialecki ES. Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17:485-489.
159. Ikeda K. Arase Y. Saitoh S. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long term study in a single center. *Intervirol*. 2006; 49(1-2):82-90.
160. Omata M. Yoshida H. Shiratori Y. Prevention of hepatocellular carcinoma and its recurrence in chronic hepatitis C patients by interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(10 Suppl 2): S141-3.
161. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatocholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:401-405.
162. Llovet J. Bru C. Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999; 19(3):329-338.
163. Belahiti J, Hiramatsu K, Benoist S. Seven hundred forty seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am coll Sura*. 2000; 191:38-46.
164. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopatologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000; 32:200-204.
165. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E. Risk factors contributing to early and late intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003; 38:200-207.
166. Ono T, Nagasue N, Kohno H. Adjuvant chemotherapy with epirubicin and capecitabine after radical resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized study. *Semin Oncol*. 1997; 24(suppl 6):s6-18.
167. Yamamoto M, Arii S, Sugihara K. Adjuvant oral chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1996; 83:336-340.

168. Lau WY, Leung TW, Ho SK. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet*. 1999; 353:797-801.
169. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet*. 2000; 356:802-807.
170. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K. Effects of long term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med*. 2001; 134:963-967.
171. Lin SM, Lin CJ, Hsu CW. Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer*. 2004; 100:376-382.
172. Bismuth H, Chiche L, Adam R. Liver resection versus transplantation for hepatoocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Sura*. 1993; 218:145-151.
173. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Enal J Med*. 1996; 334:693-699.
174. Regalia E, Coppa J, Pulvirenti A. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience. *Transplant Proc*. 2001; 33:1442-1444.
175. Liovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999; 30:1434-1440.
176. Lu DS, Yu NC, Raman SS. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1130-1137.
177. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl*. 2003; 9:557-563.
178. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Sura*. 2004; 239:142-149.
179. Hasegawa S, Yamasaki N, Hiwaki T. Factors that predict intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in 81 patients initially treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer*. 1999; 86:1682-1690.
180. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. *Am J Roentgenol*. 1993; 160:1023-1028.

181. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003; 228:235-240.
182. Lin SM, Lin CJ, Lin CC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma or equal to 4cm. *Gastroenterology*. 2004; 127:1714-1723.
183. Liovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37:429-442.
184. Veltri A, Moretto P, Doriquzzi A. Radiofrequency thermal ablation after transarterial chemoembolization as a combined therapy for unresectable nonearly hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2006; 16(3):661-669.
185. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol*. 2004; 5:409-418.
186. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N. Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: an impossible metaanalysis? *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12:111-126.
187. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu H, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med* 1997; 336: 1855-1859.
188. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-197.
189. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29: 1870-1875.
190. Okuda K, Kojiro M, Okuda H. Neoplasms of the liver. In: Schiff L, Schiff ER (eds.), *Diseases of the Liver*, 7th ed., JB Lippincott Co., Philadelphia, PA, 1993; pp.1236–96.
191. Craig JR, Peters R, Edmondson H. 1989; *Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*, Fascicle 26. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, WA.
192. Saracci R, Repetto F. Time trends of primary liver cancer: indication of increased incidence in selected cancer registry populations. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:241–6.
193. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK (2000). Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol*. 2000;14:703–9.

194. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–750.
195. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000;160:3227–3230.
196. Chang M-H, Chen C-J, Lai M-S, et al. Universal hepatitis. B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855–1859.
197. Yönetici N, Akarca SU, Ersöz G, İşler M, Batur Y. Hepatosellüler kanser etiyolojisinde hepatit virusları. *Turk J Gastroenterol* 1996;7:127-30.
198. Bağcı S, Çetin C, Demiriz M, ve ark. Hepatosellüler karsinomalı olgularımızın analizi. *Turk J Gastroenterol* 1997;8:36-40.
199. Uzunlimalıoğlu O, Yurdaydin C, Bozkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Digest Dis Sci* 2001;46:1022-28.
200. Ökten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:187-91.
201. Özdemir S, Soysal T, Şentürk H, ve ark. Primary liver tumors in Turkey. *Turkish Gastroenterol* 1993;4:398-401.
202. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-260.
203. Weinberg AG, Mize CE, Worthan HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinaemia. *J Pediatr* 1976;88:434–8.
204. Caturelli E, Solmi L, Anti M, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicenter study. *Gut* 2004;55:1224-1230.
205. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Dinçer D, Beşışık F. Etiologies of chronic hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 1998;9:113-115.
206. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;2:1004–1006.
207. Simons MJ, Yu M, Chew BK et al. Australia antigen in Singapore Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1971;i:1149–1151.
208. Okuda K, Konda Y. Primary carcinoma of the liver In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Editors. *Bochus Gastroenterology*, 5th edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1995 Vol.3, p.2444.



8. ÖZGEÇMİŞ

19 Mayıs 1981 yılında Kayseri’de doğdum.

1987 yılında başladığım ilkokulu Feridun Cingilli İlkokulu’nda tamamladım.

Orta ve lise öğrenimimi ise 1992-1999 yılları arasında Kayseri Sami Yangın Anadolu Lisesi’nde tamamladım

1999 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 1999-2005 yılları arasındaki 6 yıllık üniversite eğitimimi tamamladım.

2006 yılında S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği bünyesinde asistan doktor olarak görev yapmaktayım.

Dr. Tuba ERSAL