

TC  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖLGEMİZDEKİ HEPATOSELLÜLER KANSERLİ VAKALARIN  
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Filiz YILDIRIM**

**Tez Yöneticisi**  
**Doç.Dr. Hakan DURSUN**

**Uzmanlık Tezi**  
**ERZURUM 2014**

## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans .....	4
2.2. Etiyoloji .....	5
2.2.1. Karaciğer Sirozu .....	5
2.2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu .....	6
2.2.4. Alkol .....	7
2.2.5. Diyetle Aflatoksin Maruziyeti .....	8
2.2.6. Obezite ve Diyabet.....	9
2.2.7. Hormonal Faktörler.....	9
2.3. Moleküler Patogenez .....	9
2.4. Klinik Bulgular .....	11
2.5. Hepatosellüler Kanserle Tanı.....	13
2.5.1. Radyolojik Tetkikler .....	13
2.5.2. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.6. Hepatosellüler Kanserle Tedavisi .....	14
2.6.1. Rezeksiyon.....	14
2.6.3. Perkutan Ablasyon .....	16
2.6.4. Transarterial Embolizasyon .....	17
2.6.5. Kemoterapi ve Radyoterapi .....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>18</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>20</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>28</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>36</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>39</b>

## ONAY

“1998-2014 tarihleri arasında bölgemizdeki hepatosellüler kanserli hastaların retrospektif olarak incelenmesi" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının 14.08.2012 tarih 10sayılı oturumunun 3 nolu kararı, dahili tıp bilimleri bölüm 24.12.2013 tarihli, 7 nolu oturumunun 45 nolu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 26.12.2013 tarih ve 21 nolu kararı ile Doç. Dr. Hakan DURSUN denetiminde Araşt.Görevlisi Dr. Filiz YILDIRIM tarafından tez konusu olarak çalışılması uygun görülmüştür.

## ÖZET

### **Bölgemizdeki Hepatosellüler Kanserli Vakaların Retrospektif Olarak İncelenmesi**

Hepatosellüler karsinom (HCC) dünyada en sık görülen neoplazmlar arasındadır. Özellikle Asya ve Afrika'da en sık kanserden ölüm nedenlerindedir.

Bu çalışmaya 1998 ocak ayı ve 2013 aralık ayları arasında Atatürk üniversitesi tıp fakültesi iç hastalıkları, genel cerrahive patoloji anabilim dallarında HCC tanısı almış toplam 107 vaka dahil edilmiş olup; hastaların yaşları, cinsiyetleri, etiyolojik faktörü, tümörün radyolojik bulgusu (okuda evrelendirme sistemine göre karaciğerin %50 'ni aşıp aşmadığı ), tanı anındaki AFP düzeyi, evresi ve ortalama sağkalım süreleri belirlenmiştir.

Bu veriler sonucunda bölgemizde hepatosellüler kanserin ortalama görülme yaşının 62erkek/kadın oranı4.5/1 olarak tespit edildi. En önemli etiyolojik ajan HBV enfeksiyonu ve siroz varlığı idi. Çalışmaya katılan hastaların %55.1'de HBV enfeksiyonu mevcuttu ve cinsiyete göre HBV enfeksiyonu varlığına bakıldığında ise kadın hastaların %20'de erkek hastaların ise %63.2'de HBV enfeksiyonu mevcuttu. Hastaların %47.7'de siroz mevcuttu ve siroz varlığı kadın hastalarda %16 ile anlamlı olarak erkek hastalardan düşük idi. Tüm hastaların sadece %2.8'de HCV enfeksiyonu mevcuttu ve kadın hastaların hiçbirinde HCV enfeksiyonu tespit edilmedi. Hastaların evrelerine göre AFP düzeyleri incelendiğinde, evre 1'de AFP düzeyi  $3258 \pm 7229$  ng/dl, evre 2'de  $3140 \pm 10317$  ng/dl, evre 3'de  $6696 \pm 15281$  olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesindeki lezyon boyutu incelendiğinde; toplam 37 hastanın(%34.6) lezyon boyutu karaciğerin %50'den fazlasını aşmamıştı, 70 hastanın (%66.4) lezyon boyutu karaciğerin %50'den fazlasını aşmıştı. Okuda evreleme sistemine göre hastalar evrelendirildiğinde; Evre 1'de toplam 22(%95.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50'den azını, Evre 2'de toplam 13(%28.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50'den azını ve evre 3'de ise sadece 2(%5.3)'de lezyon boyutu karaciğerin %50 'den azını kaplamıştı. Hastaların %21.4'ü evre 1, %42.9'u evre 2, %35.7'si evre 3 idi. Hastaların çoğunluğu tanı anında ileri evre olduğundan cerrahiye uygun değildi. Evre 1'de toplam 7 hastaya evre 2'de ise sadece 1 hastaya cerrahi uygu-

lanabilmişti. Evre 3’de ise hiçbir hasta cerrahiye uygun değildi ve bu durum sağkalımları doğrudan etkiliyordu. Evre 1’de ortalama sağkalım 16.9 ay, evre 2’de 5.4 ay, evre 3’de 3.2 ay olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: HCC (Hepatosellüler kanser), HBV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu , karaciğer sirozu, AFP (Alfafetoprotein), Okuda evreleme Sistemi

## ABSTRACT

### **Retrospective Analysis of Patients With Hepatocellular Carcinoma in Our Region**

HCC is a common form of cancer which is seen all over the world. Especially this is the most common cause of death from cancer in Asia and Africa.

This study, included 107 patients who were diagnosed as hepatocellular cancer between January 1998 and December 2013 in Atatürk University Faculty of Medicine, departments of Internal Medicine, General Surgery and pathology. All of them were respectively analyzed and information such as age, gender, etiological factor, radiological evidence of tumor (which does not exceed fifty percent of the liver), AFP levels at diagnosis, phase and median survival of time were determined.

As a result of the parameters derived, it is confirmed that the occurring age of hepatocellular cancer in our region is 4.5/1 rate ratio as male/female. The most important etiologic field was the infection of HBV and the presence of cirrhosis. Of all the sick people, 55.1% of them were carrying the infection and when the presence of infection of HBV was inspected it was confirmed that 20% of the females and 63.2% of the males were carrying the infection. 47.7% of the sick people were carrying cirrhosis and the presence of cirrhosis among the female was significantly lower than the presence among the male ones with the rate of 16%. Of all the sick people, only 2.8% of them were carrying the infection of HCV and none of the female sick people was carrying that infection. When the AFP levels of the sick people examined according to their phases, the level of AFP at the first phase was  $3258 \pm 7229$  ng/dl, and at the second phase it was  $3140 \pm 10317$  ng/dl, and at the third phase it was determined as  $6696 \pm 15281$ . When the size of lesion analyzed on the sick participants' computerized tomography (CT); totally the size of lesion of 37 (34.6%) didn't surpass 50% of the liver, but the size of lesion of 70 (66.4%) sick people went beyond 50% of the liver. When the sick people phased in accordance with Okuda phasing system, at the first phase, totally the size of lesion of 22 (95.7%) sick people were lower than 50% of the liver and at the

second phase totally, the size of lesion of 13 (28.3%) sick people's liver covered lower than 50% . And at the third phase 50% of the liver of only 2 (5.3%) sick people's covered. 21.4% of them were at the first phase, 42.9 % of them were at the second phase and 35.7% of them were at the third phase. Most of the sick people weren't appropriate for surgical procedure at diagnosis mind as they were at forward phases. At the first phase , none of the sick people was appropriate for a surgical and this situation affects the survival directly. At the first phase, the average survivals determined as 16.9 months, at the second phase it was 5.4 months and at the third phase it was determined as 3.2 months.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), infection of HBV, infection of HCV, cirrhosis, AFP(alfafetoprotein), Okuda phasing system.

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Okuda evrelendirme sistemi .....	13
<b>Tablo 2.</b> Child-Pugh Sınıflaması.....	15
<b>Tablo 3.</b> Sosyodemografik özellikler .....	20
<b>Tablo 4.</b> Siroz+HBV ve HBV varlığının cinsiyete göre görülme oranları .....	23
<b>Tablo 5.</b> Kadın ve erkek hastalarda etiyolojik faktörlerin karşılaştırılması .....	25
<b>Tablo 6.</b> Evrelere Göre AFP düzeyleri.....	25

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Hastaların HBV Pozitifliği .....	22
<b>Şekil 2.</b> Hastaların HCV Pozitifliği .....	24
<b>Şekil 4.</b> AFP düzeylerinin oranları .....	26
<b>Şekil 5.</b> Evrelere göre ortalama sağkalım süreleri .....	27

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinom(HCC) dünyada en sık görülen neoplazmlar arasındadır. Özellikle Asya ve Afrika'da en sık kanserden ölüm nedenlerindedir.HCC erkeklerde kadınlardan 4-9 kat daha sıktır (1). HCC'ye predispozisyon oluşturan en önemli etken karaciğer sirozudur (2). HCC oluşumu için risk faktörleri; kronik hepatit B ve C enfeksiyonu, alkolik siroz, herediter hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, primer bilier siroz ve otoimmün hepatittir. Hepatit B neredeyse her zaman konakçı Deoksiribonükleik asit'ne tutunarak siroz olmaksızın HCC'ye yol açar.

Dünyanın birçok bölgesinde hızla artan HCC grubu hepatit C enfeksiyonu olan hastalardır (2).Hepatit C enfeksiyonu mevcut olan hastaların %90'da kronik hepatit C gelişmekte ve kronik hepatit C gelişen hastaların %20 kadarında siroz gelişmektedir. Yıllık hız %2.6 olmak üzere bu hastaların %20'de hepatosellüler karsinom gelişmektedir. Yakın zamanda, steatohepatit, siroz, (daha önce genellikle nedeni bilinmeyen, kriptojenik olarak kabul edilirdi) ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilen obezite ilişkili nonalkolik karaciğer hastalığında önemli bir artış olmuştur.Yine obezite ilişkili diyabetes mellitus da yakın zamanda HCC gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir.

Diğer birçok malignitede olduğu gibi HCC gelişimi de hücrel onkolojik yolların aktivasyonu ve tümör baskılayıcı yolların ortadan kaldırılması sonucunda olmaktadır (2). Bu da sonuçta prematür karaciğer yaşlanmasına neden olmaktadır. Hücrel yaşlanma; kromozomal ve genetik instabilite ile sonuçlanan, kromozom uçlarını koruyan telomerlerde progressif kısalma ile karakterizedir. Bu hücrel stres yanıt yolları tarafından tanınır ve telomerik kriz olarak bilinen yaşlı hücrelerin apoptozu yolağını tetikler. Bazı yaşlı hücreler telomeraz enzim kompleksi aktivasyonu veya telomerden bağımsız olarak telomer idamesi ve apoptozisten kaçarak ölümsüzleşir. Genetik olarak instabil bu ölümsüz hücreler daha başka genetik ve epigenetik değişikliklere eğilimli olup; kısıtlama olmaksızın hücre çoğalması, apoptozaya direnç, artmış hücre göçü-invazyon ve yeni damar oluşumu özellikleri olan kanser fenotipi ile sonuçlanır.

HCC genellikle karaciğer sirozu olan hastaların 6 ayda bir yapılması önerilen takip USG 'de saptanır (3). Serum AFP düzeyinin 200 ng/ml üzerinde olması hepatosellüler karsinom için %95-100 spesifiteye sahiptir. Ancak görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle beraber hepatosellüler karsinomların küçük bir kısmının (%20-30), AFP yükselmesi ile birlikte olduğu ve erken tanı için AFP'nin maliyet etkin bir yaklaşım olmadığına inanılmıştır.

Pekçok klinisyen başlangıç biyokimyasal testlerini takiben hemen BT ile incelemeye devam etmektedir. Bu hem karaciğer parankimi hakkında doğru bilgi verir, hem de lenfadenopati ve diğer karın içi organlarla ilgili anormallikleri de gösterir. Karaciğer içi kansere bağlı alkalen fosfataz yüksekliği olan hastalarda perkutanöz karaciğer biyopsisi %80 oranında tanısal sonuç verir (4).

Erken semptom veren HCC hastalarında, kilo kaybı, halsizlik, anoreksi, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık ve purpür görülebilir (5). Hastalarda varis kanamaları, asit ve hepatik ensefalopati de görülebilir. Fizik muayene bulguları sıklıkla portal hipertansiyon ve sirozun bulgularıdır. Nadiren hepatomegali ile presente olabilir. Peritoneal bulguları olan HCC gelişiminden şüphelenilen hastalarda, hemoperitoneum tümörle ilişkili bir kanamanın sonucu olduğu düşünülebilir. Paraneoplastik sendromla ilişkili olan hiperkolesterolemi, kriyoglobulinemi, karsinoid sendrom, hiperkalsemi, disfibrinojenemi, eritrositozis ve hipoglisemi içeren ek sekonder klinik durumlar görülebilir.

HCC prognozu genellikle kötüdür (4). Survi tümörün büyüklüğüne, karaciğer fonksiyonlarına, etkili ve yeterli küratif tedaviye (rezeksiyon veya ortotopik karaciğer transplantasyonu) bağlıdır. Child evre A <2-5 cm tümörü olan hastaların OKD'de 5 yıllık survi %70'ler civarındadır. Lokal ablasyon ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi klavuzluğunda perkutan etanol enjeksiyonu (PEI) veya radyofrekans ablasyonu kullanılarak yapılır ve önemli koagülasyon problemi olmayan ve asiti olmayan hastalarda tercih edilebilir. Palyatif tedavi küratif tedavi alamayanlara verilir. Ancak çeşitli çalışmalar 5-Flurasil, tamoksifen veya perkutan etanol enjeksiyonu'nun survi yönünden faydasının olmadığını göstermiştir. Transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) survi uzatmada küçük miktarda etkilidir.

Çalışmamızın amacı; 1998-2013 yılları arasında bölgemizde tanı konulmuş olan hepatosellüler kanser tanılı hastaların etiyolojik faktörlerinin, tipinin, radyolojik özelliklerinin, tanı konduğu andaki evrelerinin (okuda evrelendirme sistemine göre), tanı anındaki ve takibe alındıktan sonraki AFP düzeylerinin, cerrahiye giden vaka sayısının ve ortalama surveylerinin incelenmesidir. Elde edilen veriler doğrultusunda bölgemizde karşılaştığımız hepatosellüler kanserli hastaların risk faktörlerinin belirlenmesinde, tanısında, takibinde, tedavisinde ve prognozunu belirlemede bir ön bilgi sağlamaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Epidemiyoloji ve İnsidans

Hepatosellüler karsinom (HCC) dünya genelinde görülen 5. en sık kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin 4. en sık nedenidir (6). Yıllık yaklaşık 626.000 ölümden sorumludur. Erkeklerde daha sıktır.

Dünya genelinde hepatosellüler karsinom oranı oldukça geniş uluslararası çeşitliliğe sahiptir (7). En yüksek insidansa sahip Doğu Asya'da, yaşa spesifik insidans hızı erkeklerde 100.000'de 36.9, kadınlarda 100.000'de 13.4 'tür. Çin 2002 yılında bölgedeki en büyük nüfusu ile toplam vakarların %55'ini oluşturuyordu. Diğer yüksek insidansa sahip bölgeler Sahra Altı Afrika, Güney Asya ve Güney Avrupa idi. En düşük insidansa sahip bölgeler Kuzey Avrupa, Kuzey, Orta ve Güney Amerika, Güney Asya ve Avustralya idi. En yüksek insidansa sahip Asya ve Afrika'da diyetle aflatoksin maruziyeti kadar kronik hepatit B enfeksiyonu prevalansı da yüksek düzeyde idi. Bu kombine risk faktörleri HCC gelişiminde sinerjik rol oynuyor. HCC'nin epidemiyolojisinde önemli olan diğer kombine risk faktörleri HBV ve HCV 'nin koenfeksiyonu ve viral veya diğer nedenlere bağlı kronik hepatitli alkol kullanan bireylerdir. Sigara içmek ve uzun süre oral kontraseptif kullanımı da HCC gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak görünmektedir. HCC gelişiminde risk yaşla birlikte artmaktadır. HCC vakalarının yaşa göre dağılımı farklı tomlumlarda da varyasyonlar göstermektedir. HCC vakalarının önemli bir oranı genç ve orta yaşlı bireylerde meydana gelerek onların üretken yaşlarında pik yapmaktadır. Bunun sonucu olarak insidans hızının yüksek olduğu ülkelerde toplumun yüksek bir kesiminde ekonomik darbe nedenidir. 15 ile 40 yıl arasında gecikme süresi ile kronik hepatit geliştiren hastalara siroz ve HCC tanısı konmaktadır. Bu gecikme süresi kronik hepatit C'li hastalarda daha kısadır. Bununla birlikte kronik hepatit C'nin prevalansının artması birçok toplumda HCC başlangıç yaşının düşmesine yol açmıştır. HBV ilişkili HCC için HBV enfeksiyonunu kazanma yaşı önemlidir çünkü, perinatal periyot ve erken çocukluk döneminde enfekte olan bireyler kronik hepatit ve kronik komplikasyonlardan önce siroz ve HCC gelişiminin artmış riskine sahiptirler (6,7).

Dünyadaki tüm kanserler göz önünde bulundurulduğunda en sık görülen kanserler sıralamasında HCC erkeklerde beşinci, kadınlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır (8). HCC HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgeler dışında, yaşamın ilk kırk yılı süresince nadiren ortaya çıkmaktadır. Bu yaştan sonra HCC insidansı belirgin bir şekilde artmakta, 50-60 yaşlarda bir pik yapmaktadır. Yüksek HCC insidansına sahip bölgelerde, düşük insidansa sahip bölgelere kıyasla 10-20 yıl kadar daha erken yaşta HCC görülmektedir. Yaşla ilgili bu durum, HCC için başlıca risk faktörü olan HBV enfeksiyonunun doğumda veya erken çocukluk döneminde alınmasıyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Bugün, HBV'ye karşı etkili bir aşının varlığı ile kan ve kan ürünlerinin HBV ve HCV yönünden araştırma olanaklarının varlığı, HCC'yi diğer habis tümörlerden ayıran başlıca özelliğini; büyük bir ölçüde önlenabilir bir kanser türü olduğunu ortaya çıkarmaktadır (9).

## **2.2.Etiyoloji**

### **2.2.1. Karaciğer Sirozu**

HCC için vakaların büyük çoğunluğunda başlıca risk faktörü karaciğer sirozudur. Yani kronik karaciğer hasarına ve sonuçta siroza yol açabilecek her neden, HCC için de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Sonuçta yüksek prevelans oranları nedeniyle HBV, HCV ve alkol, sirozun ve dolayısıyla da HCC'nin başlıca nedenlerini teşkil etmektedir (10). 1073 HCC vakasını kapsayan bir incelemede, hastaların 658'inde (%61.3) siroz saptanmaktadır. HSK gelişme riski, sirozun seyriyle ve aktivitesiyle ilişkili görünmektedir. Kompanse sirozlu hastaların HSK prevelansı %5 olarak bildirilirken, bu oran varis kanaması ya da bakteriyel peritonit geçiren sirotik hastalarda %15-20 düzeyine yükselmektedir. Diğer yandan HBV ve HCV enfeksiyonuna bağlı siroz olguları ile genetik hemakromatozis ile ilişkili siroz olgularının %15'den fazlasında; alkolik siroz ve kriptojenik siroz olgularında ise %5-15 oranında HCC geliştiği bildirilmektedir. Diğer yandan serum alfa-fetoprotein düzeyinin 15ng/ml'den fazla olmasının HSK geli-

şimi için başlı başına bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Keza erkeklerde ve daha yaşlı hastalarda da artmış bir risk faktörü söz konusudur.

### **2.2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu**

Tüm dünyada HCC'nin nedeni olarak en sık HBV enfeksiyonu saptanmaktadır (10). Toplumlardaki HBSAg pozitifliği ile HCC insidansı arasında özellikle HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde güçlü bir paralellik gözlenmektedir. Dünya üzerinde 350 milyon kronik hepatit B taşıyıcısı bulunmaktadır (11). Her yıl kronik enfeksiyon oluşturmamış; %5-10'u adult, %90 'ı infant olmak üzere hepatit B ile enfekte 5 milyon yeni vaka tespit edilmektedir. Hepatit B ile enfekte her 3 veya 4 kişiden birinde kronik hepatit B gelişmekte, her yıl kronik hepatit B li hastaların %0.1-%0.2 'de; hepatit B replikasyonunun süresine, hastalığın şiddetine, koenfeksiyon ve alkol kullanımının varlığına bağlı olarak siroz gelişmekte ve vakaların %2-10'u HCC'ye ilerlemektedir.

Hem konakçı hem de viral faktörler hepatit B'nin doğal gidişatını etkiler. HCC'de bazı hepatit B suşlarının genetik çeşitliliğinin karsinogenezin başlaması ve ilerlemesinde daha etikili olduğu şüphesizdir. Esasen HBV DNA seviyeleri yüksek olanların saptanamayacak düzeyde olanlardan daha fazla HCC ve siroz geliştirme riskleri var. Bununla birlikte HBV DNA seviyeleri yüksek olan hastaların antiviral ajanlarla tedavisinin HCC riskini azalttığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır.

Türkiyede yapılan çeşitli araştırmalar ise, HCC için başlıca risk faktörünün HBV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir (10). Ülkemizde HCC olgularında HBSAg pozitifliği %42 ila %68 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Kronik HBV ve HCV enfeksiyonları HCC için major risk faktörüdür. Ülkemizde HCC insidansının giderek artmasının temel nedeni her iki viral enfeksiyonun prevalansının yüksek olmasıdır. Kronik HCV enfeksiyonunda HCC genellikle sirotik karaciğerde gelişmektedir. Oysa kronik hepatit B enfeksiyonlu hastada HCC genellikle sirotik karaciğerde belirlenmekle birlikte immüntoleran ve inaktif HBV taşıyıcılarında da tanı konulabilir (12).

### 2.2.3. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

Tahminen dünya üzerinde 150 milyon insan hepatit C ile enfekte ve bazı ülkelerde hepatit C, HCC 'nin en büyük nedeni olan hepatit B' yi yakalamıştır (11). Hepatit C bulaşı için en önemli risk gruplarını, kontamine kanlarla transfüzyon yapılanlar, intravenöz uyuşturucu bağımlıları, enfekte iğnelerle temas eden sağlık çalışanları oluşturuyor. Geçtiğimiz 20 yıl süresince Amerika'daki akut Hepatit C vakalarında dramatik bir düşüş olmasına rağmen enfeksiyon prevalansındaki artış sabit kaldı, çünkü enfekte kişilerin %75 'de kronik hepatit C gelişti. Hem akut, hem de kronik hepatit C birçok hastada asemptomatik seyrediyor. Kronik hepatit C hastalığı yavaş progresyon göstermesi nedeniyle enfekte kişilerin %20-30'da çeşitli morbiditelerle sonuçlanmaktadır. Hepatit C'nin virolojik özelliği, genotipi, viral yük kadar, tedaviye cevap da hastalığın progresyonunu etkiler. Persistan hepatit, alanin aminotransferaz seviyelerinde yıllık ortalama artış ile, HCC gelişiminde önemli bir belirleyicidir. Ancak Hepatit C'li hastalarda HCC gelişme riski, HBV enfeksiyonunun aksine sirozun varlığıyla sınırlı kalmaktadır (10). Yani HCC saptanan Hepatit C 'li olguların neredeyse tümü sirotik hastalardır. Bu nedenle siroz ya da köprüleşen fibrozis saptanan hastaların, HCC gelişimi yönünden takip edilmesi önerilmektedir. Ancak ilk karaciğer biyopsilerinde sadece hafif hepatit bulguları saptanan olguların, köprüleşen fibrozis ya da siroza progresyon gösterip göstermediğine yönelik olarak ne sıklıkta biyopsi yapılmaları konusu bugün için henüz netlik kazanmış değildir.

HCV ile enfekte hastalarda HCC riskini artıran faktörler arasında, hastanın enfeksiyonu aldığı anda daha yaşlı olması, birlikte HBV ya da HIV enfeksiyonunun varlığı, yüksek beden-kitle indeksi, diyabet ve ciddi alkol tüketimi yer almaktadır.

### 2.2.4. Alkol

Uzun süreli ciddi alkol tüketimi (>50-70g/gün),siroz dolayısıyla HCC gelişim riskini artırmaktadır. Alkolün direk karsinojenik etkili olduğuna dair yeterli deliller bulunmamaktadır (10). Alkolik sirozda HCC riskinin arttığı yolundaki çalışmalar, genelde

HCV 'nin tanımından önceki dönemlere rastlamaktadır. Bu nedenler daha sonraki çalışmalarla gösterildiği üzere, alkoliklerde HCV enfeksiyonunun sık saptanması, elde edilen rakamların gerçeğinden daha fazla bulunduğu sonucunu düşündürmektedir. Diğer yandan bazı araştırmalar, alkolik karaciğer hastalığının, tüm HCC olgularının %32-35'inden sorumlu olduğunu bildirmektedir. Sonuçta bugün için çoğu klinisyen açısından, alkolik karaciğer hastalığına sahip olguların HCC yönünden takip programına alınma görüşü hakimdir.

### **2.2.5. Diyetle Aflatoksin Maruziyeti**

Diyette aflatoksin maruziyeti, HCC gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Aflatoksin; aspergillus flavus ve aspergillus parasiticus isimli iki fungal suşun ürettiği bir mikotoksindir. Aspergillus flavusun, yüksek ısı ve rutubetli ortamlarda bulunan tahılların ve sebzelerin üzerinde partiküller halinde çökmesi doğadaki yayılımını oluşturur (11). Aflatoksin B1 en toksik tipi olmak üzere toplam 13 farklı tipi bulunmaktadır. Aflatoksin karaciğerde sitokrom p450 ve glutatyon S transferaz enzim sistemleriyle metabolize edilir. Aflatoksin B1 karaciğerde hepatik mikrozomal sitokrom p450 ile mutajen metaboliti olan aflatoksin B1-8,9-epoxide dönüştürülen bir prokarsinojendir. Glutatyon-S-transferaz ve faz 2 enzimleri müteakiben bu DNA reaktif metaboliti detoksifiye eder. Diyetle aflatoksinin biyotransformasyonundaki bireysel farklılıkların bir sonucu olarak aflatoksin ilişkili karsinogenezise yatkınlık değişir. Glutathione S transferaz M1 (GSTM1) geninin homozigot delesyonuna sahip bireyler ile normal bireylerin birbirine oranı genetik pleomorfizmi gösterir. Diyetle yüksek aflatoksin seviyelerine maruz kalan bölgelerde yaşayan ve GSTM1'in etkisiz genotipine sahip bireylerde HCC gelişme riskinde artış vardır. Aflatoksin maruziyetinin P53 geninde mutasyona yatkınlık oluşturması, özellikle kodon 249'daki guaninin timine değişiminin bir sonucu olarak HCC patogeneze katkıda bulunur. Diyetle aflatoksin maruziyetinin kanserojen potansiyeli beraberinde kronik HBV enfeksiyonu da bulunduğu önemli ölçüde artış gösterir.

### **2.2.6. Obezite ve Diyabet**

Gelişmiş ülkelerde genel bir sağlık sorunu olan diyabet ve obezitenin prevalansındaki artış ile birlikte HCC'da artış bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin HCC gelişiminde erkekler için 4.5, bayanlar için 1.6 kat rölatif risk artışı olduğunu gösteriyor (13). Obez bireylerin %90'ı yağlı karaciğere sahip ve nonalkolik hepatosteatozdan, nonalkolik steatohepatite doğru gidiş gösterirler. Hastaların %8-26'sı sirozla ilerler ve bundan sonra HCC'ye malign transformasyonda risk artışı bulunur

### **2.2.7. Hormonal Faktörler**

Uzun süre oral kontraseptif veya anabolizan steroid kullanan kadınlarda HCC gelişiminde artmış risk mevcuttur (13). Sekiz yıl ve daha uzun süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda karaciğer adenomları ve HCC riski artar. Vakaların çoğunda oral kontraseptifler kesildikten sonra karaciğer hücre adenomları gerilese de adenomlar pre-malign olarak düşünülmelidir. Oral kontraseptif kullanmaya devam eden ve adenomu olan kadınlar uzun süre yakın takip edilmelidir.

HCC'lerin az bir kısmı farklı diğer hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar. Bunlardan en sık görüleni alfa 1 antitripsin eksikliği, tirozinemi ve hemokromatozistir. Klo-norşinozis ve şistozomiazis gibi paraziter enfeksiyonlar, vinil klorid maruziyeti ve tor-yum dioksit uygulaması, metotrexate da HCC gelişimiyle ilişkilidir (11). Kuşkusuz sirozun bir nedeni olan otoimmun hepatit HCC gelişiminde nispeten düşük risk taşır.

## **2.3. Moleküler Patogenez**

Hepatosellüler karsinogenez oldukça kompleks çok basamaklı bir proses-tir. Genomik instabilite, anti-growt faktörlere direnç, growt otonomisi ve apoptozise di-renç malign transformasyonun gelişmesinde kritik basamaklardır. Ayrıca CD95 (APO1/Fas) reseptör ve ligandları da onkogenezişte rol oynayabilir. HCC'de viral ve çevresel faktörler bilinmesine rağmen hepatositi malign transformasyona zorlayan on-kojenik prosesler çok net değildir. Hepatik onkogenezişte birçok onkogen ve tümör sup- resör gen katkıda bulunur. Hematolojik malignansilerle kıyaslandığında HCC 'de hü-

resel genlerde mutasyon oranı oldukça yüksektir. Bunun 2 temeli vardır. İlki; latent periyodun uzun olmasıdır. Risk faktörünün alınması ile HCC tanısı arasındaki süre oldukça uzundur. Kronik hepatit B enfeksiyonu ve HCC ilişkisi bu tezi güçlendirmektedir. Her risk faktörü hepatositte farklı genleri hedeflemektedir. Örneğin, viral patojenlerle aflatoksin B1'in hedef genleri farklıdır. Böylece etiyolojik heterojenite HCC'nin fenotipik heterojenitesi ile sonuçlanmaktadır (14, 15).

Patogeneizde rol alan moleküler yolların birçoğu belirlendi. Bu moleküler yollar arasında özellikle Wnt, retinoblastoma ve p53 yollarının patogeneizdeki rolleri büyük ölçüde aydınlatıldı. Bütün bu olumlu gelişmelere rağmen hepatokarsinogeneze katılan moleküler faktörler ve ilişkileri çok açık olarak anlaşılabilmiş değildir. Genomik mutasyonların belirlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Tümörlerin %20-30'unda ortak genetik değişiklik saptanmamaktadır. Ayrıca HCC'nin genetik olarak heterojen bir tümör olduğu konusundaki bilgiler netleşmeğe başlamıştır. HCC'nin moleküler patogenezi konusundaki bilgilerimizin artması hepatik transformasyon sırasında aktiflenen sinyal ileti yollarının belirlenmesini sağladı. İki sinyal ileti yolağı oldukça önemlidir. İnsülin/İnsülin-like growth faktör-1/İnsülin reseptör subsurat -1/Mitojen Aktive edici Protein kinaz ve Wnt/Frizzled/B-Katenin yolağı. Bu yollar HCC'nin yaklaşık %90'ında erken dönemde aktive olurlar (16, 17).

Siroz zemininde gelişen HCC'de basamaksal bir karsinogenez görülmektedir. İlk aşamada displastik nodüller gelişmektedir (18). Displastik nodüller yaklaşık 1 mm çapında olup, boyut, renk, kıvam ve kesit yüzeyindeki farklılıklarla normal dokudan rahat ayırt edilebilmektedir. Displastik nodüller mikroskopik incelemede hücre sel ve yapısal atipiyeye göre düşük ve yüksek dereceli olarak isimlendirilirler. Yüksek dereceli displastik nodüllerin üçte birinde iki yıl içinde HCC gelişmektedir. Bu risk 5 yılda %81'e ulaşmaktadır. İki cm'nin altında olan erken HCC lezyonları tipik olarak nodüler yapıda olup, iyi diferansiye özelliktedir. Displastik nodüllerin iyi diferansiye küçük hepatosellüler kanserlerden ayırımı kolay değildir. Bu noktada stromal invazyon varlığı yol göstericidir. Tümör büyüdükçe mikroskopik vasküler invazyon da gelişir ve intrahepatik yayılımına neden olur.

## 2.4. Klinik Bulgular

HCC'li hastaların önemli bir kısmında sağkalımı sağlayan erken evrede tanı konduğu için, hastaların çoğu asemptomatik presente olur (19). Bununla birlikte çok az hasta aniden gelişen kompense siroz bulguları ve HCC gelişmesi ile bozulan karaciğer yetmezliği semptomları ile kendini gösterir.

HCC dekompanse sirozun bir sonucu olarak, portal ven veya onun büyük dallarından birine vasküler invazyon yapabilir (11). Bu durum portal hipertansiyonun kötüleşmesi, sıklıkla asit gelişmesi ve refrakter varis kanamaları ile sonuçlanır. Karaciğerdeki infiltratif kanser, varis kanaması ve sinuzoid düzeyinde asitin yükselmesine hem de portal hipertansiyonda artışa neden olur. Ayrıca diffüz infiltratif kanser hepatik fonksiyonların daha da kötüye gitmesi ile, hiperbilirubinemi, koagülopati ve ensefalopati ile sonuçlanır. Hatta küçük kanserler; HCC 'nin sıklıkla siroz ile birlikte olmasından dolayı veya küçük kanserlerin immün sistem ve karaciğer fonksiyonları üzerine olan genel etkilerinden dolayı hepatik dekompensasyonla birlikte olabilirler. Örneğin hastaneye yatan hastaların %20'de HCC ile birlikte spontan bakteriyel peritonit de mevcuttur. Bu birlikteliklerin bir sonucu olarak, hastaneye yatan tüm sirozlu hastalarda HCC için uygun görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır.

HCC 'nin tümöral ve akut presentasyonu, hepatik dekompensasyonla presente olmasından daha az yaygındır(11). Erken semptom veren HCC hastalarında, kilo kaybı, halsizlik, anoreksi, sağ alt kadranda ağrısı, sarılık ve pururitis görülebilir. Hastalarda varis kanamaları, asit ve hepatik ensefalopati de görülebilir. Fizik muayene bulguları sıklıkla portal hipertansiyon ve sirozun bulgularıdır. Nadiren hepatomegali ile presente olabilir (19).

Kolestaz; büyük safra yollarına tümörün dıştan basısı, tümör invazyonu veya karaciğer boyunca milier metastazların sonucu olarak görülebilir (11). Safra kanallarına tümör invazyonu hemobilia ve gastrointestinal kanama ile birlikte olabilir. Yaygın tümör metastazı ile olan patern sarılık ve hiperbilirubinemiye ek olarak serum aminotransferazlarında orantısız artış ile birlikte dir.

Etiyolojisi bilinmeyen ateş HCC'nin alışılmadık bir prezentasyonudur. İlginç olarak febril episotlar; lökositozla birlikte veya ayrıık episotla olabilir. Tümör bu kompleks semptomları oluşturmak için çok büyümeye ihtiyaç duymaz. Tek bir görüntüleme yöntemi ile HCC 'nin tanısını koymak sıklıkla zordur. Bu bağlamda HCC 'nin tanısını koymak için multipl görüntüleme yöntemleri gerekmektedir. Ateşin aksine gece terlemeleri ileri evre HCC'de daha yaygındır ve kötü prognoz işaretidir.

HCC'nin metastatik komplikasyonları, diğer neoplazik hastalıklarla benzer değildir. Bununla birlikte HCC'nin bazı metastatik komplikasyonları kendine özgüdür. HCC'nin bir metastatik komplikasyonu olan dispne pulmoner embolinin sonucudur, bir diğeri olan başağrısı pitütier metastazlar ile birlikte (11). Peritoneal bulguları olan HCC gelişiminden şüphelenilen hastalarda, hemoperitoneumun tümörle ilişkili bir kanamanın sonucu olduğu düşünülebilir (19). Paraneoplastik sendromla ilişkili olan hiperkolesterolemi, kriyoglobülinemi, karsinoid sendrom, hiperkalsemi, disfibrinojenemi, eritrositozis ve hipoglisemiyi içeren ek sekonder klinik durumlar görülebilir.

TNM (Tümör Nodal Metastaz Uzak metastaz) evrelemesinin tersine Okuda tarafından önerilen prognostik skorlama sistemi, tümör boyutu ve şiddetli sirozun üç ölçüsünü (asit miktarı, serum albumin ve bilirubin seviyeleri) içeriyor. Okuda sistemi hastaları vasküler invazyon ve nodal metastazın olup olmadığı şeklinde sınıflandıramıyor. Çünkü bu sisteme göre sınıflandırılan birçok hasta rezeksiyon için aday olmuyor. Okuda sistemi tamamen bir klinik skorlama sistemidir (20).

**Tablo 1.** Okuda evrelendirme sistemi

Değişken	Değer	Puan
Tümör Boyutu	< %50	0
	> %50	1
Asit	Var	1
	Yok	0
Serum Albümin Seviyesi	<3 gr/dl	0
	>3 gr/dl	1
Serum Bilirubin Seviyesi	<3 gr/dl	0
	>3 gr/dl	1

## 2.5.Hepatosellüler Kanserde Tanı

### 2.5.1. Radyolojik Tetkikler

HCC’li hastaların çok azına erken dönemde tanı konabilmekte olup, bu nedenle ancak %10-30’da küratif bir yaklaşım söz konusu olabilmektedir (21). Oysa HCC için risk faktörleri çok iyi bilindiği için risk altındaki bireylerin yakın takip edilmesi gerekmektedir. Sirozlu hastalarda yıllık HCC gelişme riski %5 ‘dir. Uzun süreli HBV’li hastalarda siroz olma olasılığı yıllık %0.5’lik bir risk olup, bu risk yaşla artmaktadır (5). HCC ‘de tümör dubling zamanı 4-12 ay olup sirozlu hastaların 6 ayda bir HCC açısından taranması uygundur. HCC görüntülemesinde başlangıç tetkiki ultrasonografidir. Deneyimli ellerde 1 cm’lik lezyonlar bile tespit edilebilir. Aslında birçok klavuz tarama için ultrasonografi önermekle birlikte bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesine göre ultrasonografinin duyarlılığı özellikle obez hastalarda steatohepatoz nedeniyle daha da düştüğü için birçok merkez 2 boyutlu helikal bilgisayarlı tomografiyi tercih etmektedir. Ancak tarama dışında 3 boyutlu yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme primer tanısal modalitelerdir (3).

## **2.5.2. Laboratuvar Bulguları**

AFP HCC’de %70 pozitifdir. Normal düzeyi 0-20 ng/ml olup 200 ng /ml’nin üstü HCC için karakteristiktir (22). Uzun süre AFP, HCC taramasında kullanılmasına rağmen, duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Ayrıca yanlış pozitifite oranı da yüksek olup özellikle aktif hepatitte AFP düzeyi 1000’e kadar çıkabilir. Akut veya kronik aktif hepatit dışında germ hücreli tümörlerde de düzeyi yükselir. HCC ‘ye özgü olmaması ve ancak vasküler invazyon sonrası yükselmesi nedeniyle hastalığın kür edilebilir evrede yakalanmasını sağlayamamaktadır. Bu nedenle rutin HCC taramasında kullanılması artık önerilmemektedir.

## **2.6.Hepatosellüler Kanserin Tedavisi**

HCC’li hastaların karaciğer fonksiyonlarının durumu tedavi olasılıklarını kısıtlamaktadır (22). HCC’li hastalarda başlıca ablatif tedavi yöntemleri; cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu, radyofrekans ablasyon, perkutan etanol enjeksiyonu ve kemomembolizasyonu içerir.

### **2.6.1. Rezeksiyon**

Karaciğer rezeksiyonu için karaciğer fonksiyonlarının uygun olması gerekir. Oysa hastaların birçoğunda altta yatan siroz vardır (22). Bu hastaların bir kısmında rezeksiyon yapılabilmeyle birlikte, uygun hasta seçimi için kriterler tam belirgin değildir. Rezeksiyon öncesi karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi kritiktir. Japon araştırmacılar rezeksiyon sonrası karaciğer rezervinin değerlendirilmesinde indosiyanin klinesine göre karar verirken, batılı araştırmacılar portal basınç ve serum bilirubin ölçümlerini temel almaktadırlar. Karaciğer rezervinin değerlendirilmesinde halen Child Pugh sınıflandırmasına üstün bir yöntem bulunamamıştır (22). Child-Pugh sınıflaması tablo 2 ‘de verilmiştir. Portal hipertansiyon rezeksiyon sonrası gidişatın bağımsız belirleyicisidir. Cerrahi rezeksiyonun en iyi adayı Child A sirozu olup minimal portal hipertansiyonu olan hastalardır. Minimal portal hipertansiyon tanımında trombosit sayısının 100.000’in üzerinde olması ve hepatik venöz basınç gradyentinin 10 mmhg’nin altında

olma kriterleri esas alınmaktadır. Tümör çapı rezeksiyon açısından tek başına belirleyici değildir. İyi sınırlı tümörler çapları ne olursa olsun rezeksiyon adaydır. Birden fazla tümörlü hastalar ise rezeksiyon için iyi adaylar değildir, çünkü multipl tümör varlığı intrahepatik metastaz riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Makroskopik vasküler invazyonun varlığı da nüks için kuvvetli bir risk faktörüdür. Ancak normal karaciğer fonksiyon testlerine sahip, portal hipertansiyonu olmayan portal bifurkasyonu tam kapatan tümörlerde tek taraflı portal tutulum rezeksiyona engel değildir. Bu grup hastalarda portal tümör başarı ile rezeke edilebilir ve hastaların sağ kalımlarına anlamlı katkı sağlar.

Rezeksiyon sonrası sağkalım 1. yılda %80-92,3. yılda %61-86 ve 5. yılda %41-74'dür. Rezeksiyonun erken dönem başarısında karaciğer fonksiyon testleri, hepatik fibroz derecesi, total bilirübin seviyesi, klinik aşık portal hipertansiyonun varlığı ve trombosit sayısı önemlidir. Uzun dönemde rekürrensler 1. Yılda %20,3. yılda %50 ve 5. yılda %75'dir. Rekürrensin prediktörleri tümör derecesi, mikroskopik veya makroskopik invazyon, tümör boyutu, tümör sayısı, satellit tümör varlığı, AFP düzeyi ve cerrahi sınır pozitifliği ile ilgilidir.

**Tablo 2.** Child-Pugh Sınıflaması

Değişken	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Bilirübin(mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin(g/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Protrombin zamanı	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Hafif (1-2)	Şiddetli (3-4)

HCC nüksü en sık geri kalan karaciğer içinde oluşur (22). İntrahepatik nükslerde, öncelikli soru bu nüksün yeni bir tümör mü yoksa metastaz mı olduğudur. Nükslerin %50-70'i primer tümörün metastazı iken, %30-50'si ikincil odaklardır. Klinik olarak rezeksiyon bölgesinde gelişen tümörler metastaz veya nüks, karşı lobda olanlar 2. primer diye düşünülürken, moleküler tetkiklerin gelişimi ile ilgili olarak günümüzde primer ve metastatik ayrımı daha net yapılabilir olmaya başlamıştır. Bu amaçla kullanılan

yöntemler başında host genomunda HBV integrasyon paterni tayini gelmektedir. Bu analizlerle yapılan çalışmalarda HCC nükslerinin çoğunluğunun metastaz olduğu saptanmıştır.

Rekürrenslerin iki önemli nedeni olan de novo HCC gelişiminde ise esas strateji altta yatan karaciğer hastalığını düzeltmektir. HCV’de pegile interferonun kullanımı ile hastaların %50 ‘sinde yanıt alınmaktadır. HCV’si elimine edilen hastalarda yeni HCC gelişimi önemli ölçüde azalmaktadır. HBV’nin antiviral tedavisi viral enfeksiyonu eradike etmese de replikasyon ve de novo HCC gelişim sıklığını azaltır.

### **2.6.2. Transplantasyon**

Hem kadavradan hem de canlı vericiden nakil HCC ‘li hastaların tedavisinde uygulanır. Milan kriterlerine dayanarak; karaciğer transplantasyonu yapılan özenle seçilmiş HCC’li hastalarda beş yıllık sağkalım %70’dir (19). Bu kriterleri sağlayan hastalar genellikle 5 cm’den büyük olmayan soliter nodüle sahip veya herbiri metastaz olmaksızın 3 cm’den büyük olmayan 3 nodule sahiptir. The United Network for Organ Sharing (UNOS) böyle hastalar için bir öncelik sistemi oluşturdu. Daha önce de belirtildiği gibi; Model for End-stage Liver Disease (MELD)’inin puanlandırılması için lezyon 2 cm’den büyük olması gerekmektedir. Listede bekleyen hastaların MELD skorunda her üç ayda bir %10’luk artış olur ve kriterleri karşılayanlara MELD skorunun 22’yi karşılaması için zaman verilir.

### **2.6.3. Perkutan Ablasyon**

HCC için kullanılan perkutan ablatif tedaviler; hem etanol hem de radyofrekans ablasyon; transplant için bir köprü, zayıf cerrahi adayları için de uygulanabilir bir seçenektir (19). 5 yıllık survey hızı özellikle 2 cm’den daha küçük tümörler için %50 kadar yüksek olabilir. Bu prosedürlerin majör riski; hemoroji, hemoperitoneum ve iğne traktı boyunca yayılımdır.

#### **2.6.4. Transarterial Embolizasyon**

Transarteriyel embolizasyon HCC'li hastalar için etkili bir nonküratif tedavi seçeneği gibi görünüyor (19). Portosistemik şant veya metastatik ve vasküler yayılımın olmadığı adaylarda bu prosedür düşünülebilir. Karaciğer yetmezliği embolizasyondan sonraki majör risktir. İleri karaciğer yetmezliği olan hastalar bu prosedür ile morbidite ve mortalite açısından büyük risk taşır. Doksorubicin ve cisplatin gibi kemoterapotik ajanlar tümörü besleyen arterlere direk uygulanabilir; bu gibi durumlarda prosedür transarteriyel kemoembolizasyon olarak adlandırılır. Bu müdahale ile iki yıllık sağkalım oranları %20-60'a yükselmiş görünüyor. Yönteme bağlı yan etkiler; karaciğer yetmezliği, kemoterapotik yan etkiler ve hepatic arter oklüzyonuna bağlı postembolizasyon sendromudur.

#### **2.6.5. Kemoterapi ve Radyoterapi**

Genel olarak kemoterapi ve radyoterapinin HCC'nin tedavisinde yeri yoktur (19). Bununla birlikte son çalışmalar sorafenibin palyatif tedavide etkili olabileceğini ortaya koydu. Altıyüz hasta üzerinde yapılan sorafenib randomize faz III çalışmada ileri evre hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın amacı; 1998-2014 yılları arasında Erzurum ili ve çevresinde görülmüş olan hepatosellüler kanserli vakaların dağılımını, risk faktörlerini, evresini belirlemek, cerrahiye giden vaka sayısını ve ortalama surveylerini belirlemektir. Elde edilen veriler doğrultusunda bu bölgede karşılaşılan HCC tanılı hastaların tanısında , tedavisinde ve ortalama surveyleri hakkında bir ön bilgi sağlamaktır.

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji ve Medikal Onkoloji kliniklerine başvuran ve Patoloji Anabilim Dalı'nda hepatosellüler kanser tanısı konan hastalar dahil edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak örneklerimizi oluşturacak hastalarımızın bilgilerine, çalışmamızda yer verilmesine yönelik etik kurul kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden alınmıştır.

Çalışmamızın ilk aşamasında Patoloji Anabilim Dalı'ndaki arşiv kayıtları taranarak hepatosellüler kanser tanılı hastalar isim ve dosya numaraları ile tespit edilmiştir. Elde edilen bilgiler ışığında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enlil Otomasyon Sistemin'den hastaların laboratuvar bulguları, ultrasonografi, tomografi ve manyetik rezonans raporları, epikriz bilgilerine ulaşılmıştır. 2002 yılı ve önceki verilere hastanemiz dosya arşiv kayıtlarından ulaşılmıştır.

Örnekleme oluşturan hastaların hastaneye başvuru tarihi, tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri ve risk faktörlerinden HBV, HDV, HCV ve siroz varlığına bakılmıştır. Aynı zamanda tanı anındaki alfafetoprotein (AFP) düzeyleri, tomografi bulguları (Okuda evreleme sistemine göre lezyon boyutunun karaciğerin %50 'ni aşmış aşmadığı), tümörün evresi, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı(transplantasyon ve lobektomi yapıp yapılmadığı), ortalama sağkalımları belirlenmiştir. Hastaların evreleri okuda evreleme sistemine göre belirlenmiş, evreleri belirlenirken; tanı anındaki bilirübin düzeylerine, albumin düzeylerine, asit varlığına ve yokluğuna, lezyon boyutunun karaciğerin %50'ni aşmış aşmadığına bakılmıştır.

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programından yararlanılmıştır. İstatistik analizlerden ortalama ( $\bar{X}$ ), sıklık değerleri (F), P değeri, ki-kare ( $\chi^2$ ), Kruskal-Wallis testi ve student -T testi analizleri kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel testler analiz edilmeleri sonucunda p değeri elde edilmiş olup,  $p < 0,05$  olan değerler istatistikî açıdan anlamlı olarak yorumlanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmada histopatolojik ve klinik olarak hepatosellüler kanser tanısı alan 107 hastanın bilgilerine ulaşılmıştır. Araştırmada yer alan hastaların 87'si (%81,3) erkek, 20'si (%18.7)kadındır. Erkek/kadın oranı4.5/1 dir. Hastaların cinsiyete göre dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

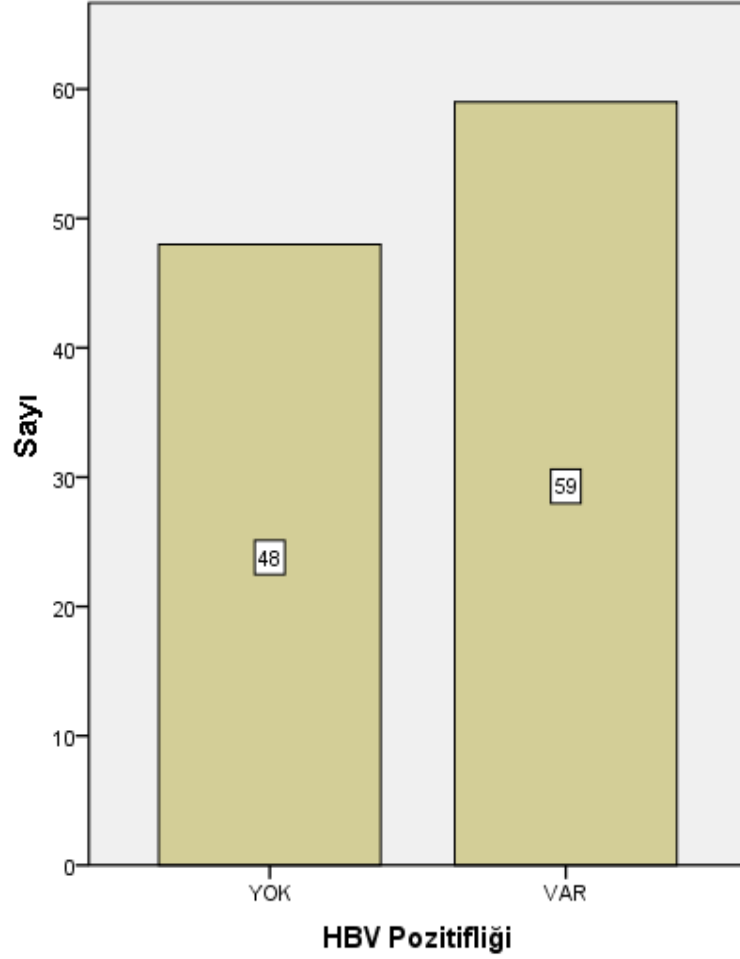
**Tablo 3.** Sosyodemografik özellikler

Sosyodemografik Özellikler	Hasta Sayısı(%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	87(%81.3)
Kadın	20(%18.7)
<b>Yaş (ortalama±SD)</b>	62.6±12.2
<b>Etiyoloji</b>	
Hepatit B	55(%55.1)
Hepatit C	3(%2.8)
Hepatit B+D	1(%0.9)
<b>Siroz</b>	
Var	51(%47.7)
Yok	56(%52.3)
<b>Okuda evreleme sistemi</b>	
Evre 1	23(%21.4)
Evre 2	46(%42.9)
Evre 3	38(%38.7)

SD: Standart sapma

Çalışmaya katılan hastaların yaşları incelendiğinde yaş ortalamasının  $62.6 \pm 12.2$ , medyan yaş 62 yıl olarak tespit edilmiştir. Kadınların yaş ortalaması  $56.9 \pm 15.8$ , erkeklerin yaş ortalaması  $63.9 \pm 10.9$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların en genci 22 en yaşlısı ise 89 yaşındadır.

Çalışmaya katılan hastaların HBV pozitifliği incelendiğinde 107 hastanın 55’de (%55.1) HBV pozitifliği saptanmış, 48 ‘da (%44.9) saptanmamıştır. Cinsiyete göre HBV pozitifliğine bakıldığında kadın hastaların 4’de (%20’de) HBV pozitifliği saptanmış, 16’da (%80’de) HBV pozitifliği saptanmamıştır. Erkek hastaların 55’de (%63,2’de) HBV pozitifliği saptanmış, 32’de (%36.8’de) HBV pozitifliği saptanmamıştır. Yapılan ki-kare testi sonucunda HBV pozitifliği açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Hastaların HBV pozitifliği aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. (Şekil 1)



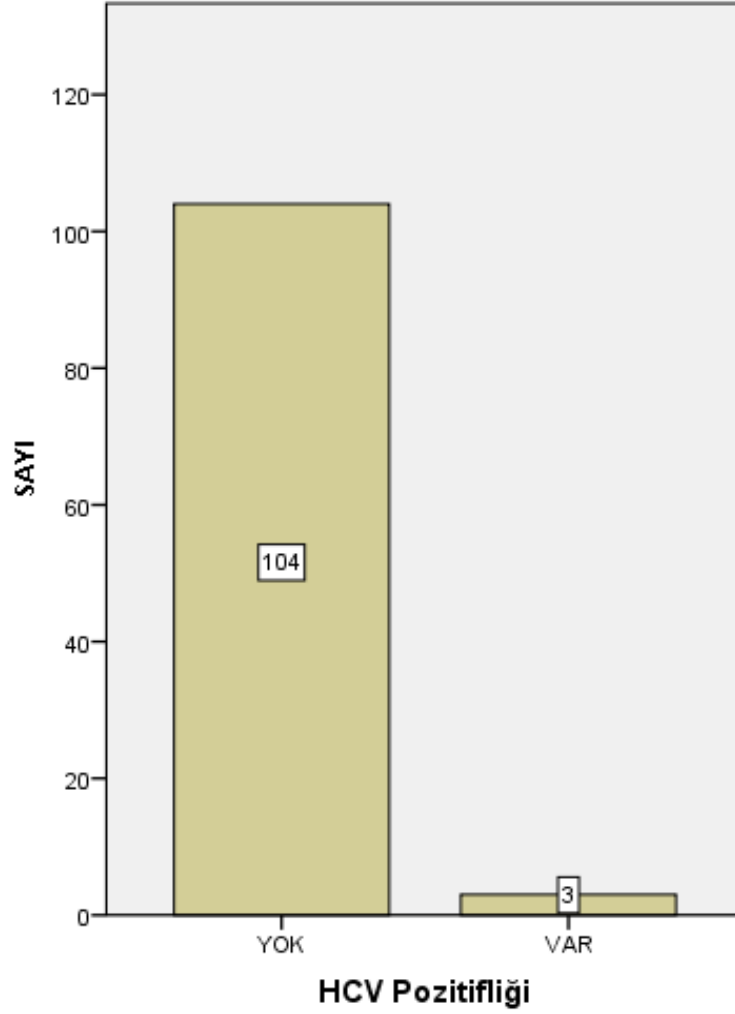
**Şekil 1.** Hastaların HBV Pozitifliği

HBV pozitifliği ve siroz varlığı birlikte incelendiğinde siroz saptanan 51 hastanın 40'da (%78.4'de) HBV pozitifliği de mevcuttu, 11'de(%21.6'da) HBV pozitifliği mevcut değildi. Kadın hastalardaki siroz ve HBV varlığı birlikte incelendiğinde toplam 20 hastanın 4(%25)'de HBV pozitifliği mevcuttu ve 4 hastanın 3'de(%75) aynı zamanda siroz da mevcuttu. Siroz olmaksızın HBV pozitifliği mevcut olan 1 (%25) hasta mevcuttu. Erkek hastalardaki HBV pozitifliği ve siroz varlığı birlikte incelendiğinde siroz varlığı tespit edilen 47 hastanın 37'de(%78.7'de) aynı zamanda HBV pozitifliği de mevcuttu. Siroz varlığı tespit edilen 10 hastada (%21.3'de) HBV pozitifliği mevcut değildi. Yapılan ki-kare testi sonucu HBV pozitifliği ve siroz varlığı birlikte değerlendirildiğinde kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark tespit edildi. ( $p < 0.05$ )

**Tablo 4.**Siroz+HBV ve HBV varlığının cinsiyete göre görülme oranları

Cinsiyet	*Siroz varlığı		*HBV pozitif		TOPLAM
			YOK	VAR	
Kadın	YOK	Sayı	15	1	16
		Siroz varlığı%	%93.8	%6.2	%100.0
	VAR	Sayı	1	3	4
		Siroz varlığı%	%25.0	%75.0	%100.0
	TOPLAM	Sayı	16	4	20
		Siroz varlığı%	%80.0	%20.0	%100.0
Erkek	YOK	Sayı	22	18	40
		Siroz varlığı%	%55.0	%45.0	%100.0
	VAR	Sayı	10	37	47
		Siroz varlığı%	%21.3	%78.7	%100.0
	TOPLAM	Sayı	32	55	87
		Siroz varlığı%	%36.8	%63.2	%100.0
*p<0.05					

Çalışmaya katılan hastaların HVC pozitifliğine bakıldığında 107 hastanın 3’de(%2,8’de) HCV pozitifliği saptanmış,104’de(%97.2’de) HCV pozitifliği saptanmamıştır. Kadın ve erkek hastalar arasındaki HCV pozitifliğine bakıldığında 20 kadın hastanın hiçbirinde HCV pozitifliği saptanmamıştır. Erkek hastaların 3’de (%3.4’de) HCV pozitifliği saptanmış,104’de(%96.6’da) HCV pozitifliği saptanmamıştır.Yapılan ki-kare testi sonucu HCV pozitifliği açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir(p>%0.05). Hastaların HCV pozitifliği aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. (Şekil 2)



**Şekil 2.** Hastaların HCV Pozitifliği

Çalışmaya katılan hastaların siroz varlığına bakıldığında; 107 hastanın 51’de (%47.7’de) siroz varlığı tespit edilmiş, 56 ‘da(%52.3’de) siroz tespit edilmemiştir.Kadın hastalardaki siroz varlığına bakıldığında; 16’da(%80’de) siroz tespit edilmemiş, 4’de(%20’de) siroz tespit edilmiştir. Erkek hastaların 47’de(%54’de) siroz tespit edilmiştir, 40’da(%46’da) siroz tespit edilmemiştir. Kadın ve erkek hastalar arasında yapılan ki-kare testine göre siroz varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 5.** Kadın ve erkek hastalarda etiyolojik faktörlerin karşılaştırılması

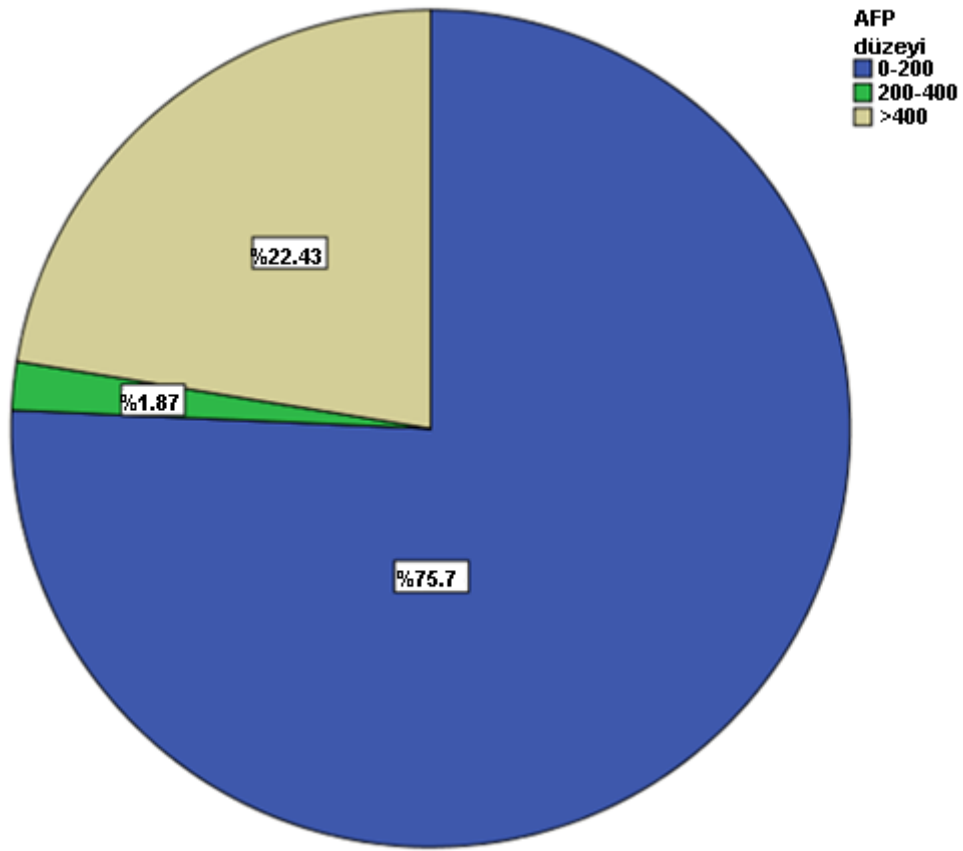
	Hasta sayısı	*HBV+	HCV+	*Siroz ve HBV+	*Siroz
Erkek	87	55	3	37	47
Kadın	20	4	-	3	4
Toplam	107	59	3	40	51
*p<0.05					

Çalışmaya katılan hastaların evrelerine göre AFP düzeyleri incelendiğinde, evre 1’de AFP düzeyi 3258±7229 ng/dl, evre 2’de 3140±10317 ng/dl, evre 3’de 6696±15281 olarak saptandı. Toplamda 107 hastanın 4428±11855 ng/dl idi. Minimum değer 1 mg/dl, maximum değer > 50000 ng/dl idi. Yapılan kruskal-wallis testi sonucunda evrelere göre AFP düzeylerinde anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Aşağıdaki şekilde evrelere göre AFP düzeyleri gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Evrelere Göre AFP düzeyleri

Okuda evrelendirme sistemine göre evre	*AFP düzeyi
Evre 1	3258±7229 ng/dl
Evre 2	3140±10317 ng/dl
Evre 3	6696±15281 ng/dl
* p<0.05	

Yine AFP düzeyleri kendi aralarında 0-200 ng/dl, 200-400 ng /dl, >400 ng/dl olarak gruplandırıldığında; hastaların 81(%77.7)’de, hastaların 24(%22.4)’de AFP>400 ng/dl, 2( %1.8)’de ise AFP:200-400 ng/dl idi. Evrelere göre AFP düzeylerine bakıldığında ise; Evre 1’de 20 hastanın, evre 2’de 34 hastanın, evre 3’de 27 hastanın AFP:0-200ng/dl idi. Evre 1’de 0 hastanın, evre 2’de 1 hastanın ve evre3’de yine 1 hastanın AFP:200-400 ng/dl idi. Evre 1’de 3, evre 2’de 11 ve evre 3’de ise 10 hastanın AFP>400 ng/dl idi. Aşağıdaki grafikte AFP düzeyleri gösterilmektedir.

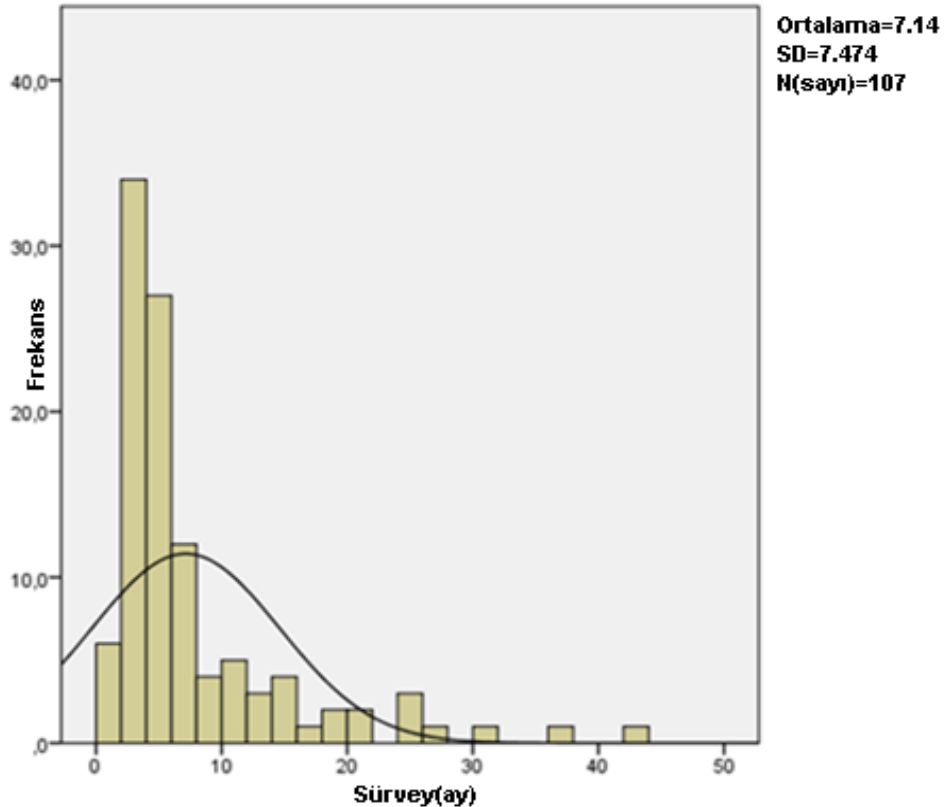


**Şekil 4.** AFP düzeylerinin oranları

Çalışmaya katılan hastaların dinamik BT görüntülemesindeki lezyon boyutu incelendiğinde; toplam 37 hastanın(%34.6) lezyon boyutu karaciğerin %50 ‘den fazlasını aşmamıştı,70 hastanın (%66.4) lezyon boyutu karaciğerin %50’den fazlasını aşmıştı. Evrelere göre lezyon boyutları incelendiğinde evre 1’de toplam 22(%95.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50 ‘den fazlasını aşmamıştır,1(%4.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %.50 ‘den fazlasını aşmıştır. Evre 2 ‘de toplam 13(28.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50’den azını kaplamıştır, 33(%71.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50 ‘den fazlasını kaplamıştır. Evre 3’de toplam 2(%5.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50’den azını kaplamıştır,36(%94.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50’den fazlasını kaplamıştır. Yapılan ki-kare testine göre evrelere göre lezyon boyutu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir( $P<0.05$ ).

Çalışmaya katılan hastaların cerrahi yapıma oranları incelendiğinde;107 hastanın 99'na(%92.5) cerrahi uygulanmamıştır, 6(%5.6) hastaya lobektomi, 2(%1.9)hastaya transplantasyon uygulanmıştır. Evrelere göre cerrahi uygulanma oranlarına bakıldığında ise; evre 1'de 6 hastaya lobektomi ve 1 hastaya transplantasyon uygulandı. Evre 2'de ise sadece 1 hastaya transplantasyon uygulanmıştı. Evre 3'de ise hiçbir hastaya cerrahi uygulanmamıştı. Cerrahi yapılan hastaların ortalama sağkalım oranlarına bakıldığında ise; lobektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım 23.3 ay, transplantasyon yapılan hastalarda ise 28.5 ay olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların evrelere göre ortalama sağkalımlarına bakıldığında evre 1'de ortalama sağkalım 16.9 ay, evre 2'de 5.4 ay, evre 3'de 3.2 ay olarak saptanmıştır. Yapılan ki -kare testine göre sakalım süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Aşağıdaki şekilde evrelere göre sağkalım süreleri gösterilmektedir.



Şekil 5.Evrelere göre ortalama sağkalım süreleri

## 5.TARTIŞMA

HCC her yıl dünya üzerinde 250,000 ile 1000000 arasında insanın ölümünden sorumludur(23).Dünya üzerinde yetişkin erkeklerde 5.en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 2.en sık nedendir. Yetişkin kadınlarda ise dünya üzerinde görülen 7.en sık kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde ise 6. sıradadır.

Çalışmamızda Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi’de 1998-2014 yılları arasında HCC tanısı almış 107 hasta retrosipektif olarak incelenmiştir. HCC dünyanın heryerinde erkeklerde bayanlardan daha fazla görülmektedir, her iki cinsiyette de insidans yaş ilerledikçe artmaktadır (30). Arhan ve arkadaşlarının (24) ülkemizde yapmış olduğu çalışmada; 2000-2006 yılları arasında tanı almış 98 hasta incelenmiştir. Hastaların 12 (%12.8) ‘si kadın, 86 (%87.6)’sı erkek olarak tespit edilmiş, erkek/kadın oranı 6.8 olarak bulunmuştur. Hastaların yaşları 39-83 arasında olup, yaş ortalaması  $60.6\pm 9.6$  yıl olarak tespit edilmiştir. Stuart ve arkadaşlarının (25) 1986-1996 yılları arasında Amerika’da HCC tanısı almış toplan 314 hasta üzerinde yapmış oldukları araştırmada hastaların 214(%78) ‘ü erkek, 100(%22)’ü bayan olarak tespit edilmiş, E/K oranı 3.5 olarak bulunmuştur. Hastaların yaşı 19-89 arasında olup median yaş 64 olarak bulunmuştur. Alanlı ve arkadaşlarının (26) 2013 yılında yapmış olduğu araştırmada; Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesine kasım 2002 ve nisan 2011 tarihleri arasında başvuran 213 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ortanca yaşı 60 (dağılım 19-85) idi. Hastaların 172(%80.8)’si erkek, 41(%19.2)’i bayandı. Yine Türkiye’nin Doğu ve Güneydoğu Bölgesinde Yalçın ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu retrospektif çok merkezli çalışmada; HCC tanısı almış toplam 218 hasta incelenmişti. Olguların tanı anındaki yaş ortalaması  $57.6\pm 12.03$  idi. Hastaların 186(%85)’sı erkek, 34(%15)’ü kadın idi. Kadın /erkek oranı 5.8/1 idi. Bizim çalışmamızda ise hepatosellüler kanser tanısı alan 107 hastanın 87’si (%81,3’ü) erkek, 20’si (%18.7)kadındır. Erkek/kadın oranı4.5/1 olarak tespit edilmiştir. Bu durum genel litaretür bilgisi ile uyumlu görünmektedir. Hastaların yaşları incelendiğinde yaş ortalamasının  $62.6\pm 12.2$ , medyan yaş 62 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu durum genel literatür bilgisi ile uyum göstermektedir.

HCC gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Kronik HBV enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu, siroz ve herediter hemokromatozis hemen hemen tüm sebepleri oluşturmaktadır (23). Dünyada 350 milyondan fazla HBSAg taşıyıcısı mevcuttur (28). Birleşik devletlerde ve Batı Avrupa'da normal popülasyonda serumda HbsAg varlığı nadirdir. Ancak uzak doğu ve bazı tropik ülkelerde, down sendromlu kişilerde, lepramatöz lepralılarda, lösemililerde, hodghin hastalığı olanlarda, hemodiyaliz hastalarında ve intravenöz ilaç kullananlarda %5-20 oranında bulunmaktadır. Dünya çapında çoğu ülkede HCV enfeksiyonunun sıklığı karşılaştırılabilir düzeyde olmaktadır. Tüm dünyaya 170 milyon kişi enfektedir fakat bazı şehirlerde nüfusun %20'den fazlasının enfekte olduğu, Mısır gibi belirli ülkelerde sıra dışı bir biçimde yüksek HCV enfeksiyonu prevalansı görülmektedir. Birleşik devletlerde Afrika kökenli Amerikalılar ve Meksika kökenli Amerikalılarda HCV enfeksiyon sıklığı beyazlardan daha fazladır. Türkiyede yapılan çeşitli araştırmalar ise, HCC için başlıca risk faktörünün HBV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir (10). Ülkemizde HCC olgularında HBSAg pozitifliği %42 ila %68 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Kronik HBV ve HCV enfeksiyonları HCC için major risk faktörüdür. Ülkemizde HCC insidansının giderek artmasının temel nedeni her iki viral enfeksiyonun prevalansının yüksek olmasıdır. Yine Arhan ve arkadaşlarının (24) 2000-2006 yılları arasında 98 hasta üzerinde yapmış oldukları retrospektif araştırmada tüm vakaların %63.3'de (62) HBV pozitifliği, %22.2'de (22) HCV pozitifliği mevcuttu. 2000 yılında Kubicka ve arkadaşlarının (29) Almanya'da yapmış olduğu 1993-1997 yılları arasında toplam 268 hastayı kapsayan araştırmada hastaların %35.1'de HBV, %26.9'da HCV, %10.1'de HBV+HCV, %74.6'da siroz mevcuttu. Yine Türkiye'nin Doğu ve Güneydoğu Bölgesinde Yalçın ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu retrospektif çok merkezli çalışmada, HCC tanısı almış toplam 218 hastanın %45 HBV ile enfekte idi, %29 ise HBV+HDV enfeksiyonu mevcuttu. Toplam 164 hasta (%75) HBV pozitif idi. Hastaların 187'si(%94) sirotik, 12(%6) hasta nonsirotikti. 32(%15) hasta HCV pozitif idi. 2013 yılında Chao-Wei ve arkadaşlarının (30) yapmış olduğu; 1982-2010 yılları arasında Linkou, Taiwan ve Chang Gung Memorial hastanesi kanser kayıt merkezinde kayıtlı patolojik olarak tanı almış toplam 42 HCC hastası retrospektif olarak incelendi. Toplam 28 (%66.6) hasta HBV pozitif, 9 (%21.4) hasta HCV pozitif idi. Hastaların 41'i(%97.6) siroz idi. Günay ve arkadaşları (31) 2013 yılında HCC ve canlı verici karaciğer nakli, kanser nüksü ve hasta sağkalımını etkileyen

faktörlerin retrospektif olarak incelenmiştir. Florence Nightingale Hastanesi'ne 2004-2012 yılları arasında başvuran 109 hastanın demografik bilgileri incelenmiştir. 60 (%55) hasta HBV pozitif, 17(%15.5) hasta HCV pozitif, 11 (%10) hasta HBV+HDV pozitif olarak saptanmıştır. 2013 yılında Kuzeydoğu Malaysia Yarımadası'nda Norsa'adah ve arkadaşları (32) 1987-2008 yılları arasında HCC tanısı almış 210 hastayı retrospektif olarak incelemiştir. Hastaların %57.6'sı HBV pozitif, %2.4 HCV pozitif ve %20 hastada siroz mevcuttu. Liu ve arkadaşlarının (33) Çin'de yapmış olduğu,2014 yılında yayınlanan tek merkezli çalışmada transarteriyel kemoembolizasyonla tedavi edilmiş portal ven tümör trombozisi olan HCC'li hastalar retrospektif olarak incelendi. 2006-2012 yılları arasında kayıtlı olan hastaların ele alındığı bu retrospektif çalışmada 188 hasta incelenmişti ve hastaların %89 'u HBV ile enfekte idi.2013 yılında Rasul ve arkadaşlarının (34) Katar'da yapmış olduğu retrospektif çalışmada 2004-2010 yılları arasında HCC tanısı almış toplam 150 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların %32'i Katar'lı , %68 'i Katar'lı değildi. Allta yatan en sık etiyolojik nedenin HCV olduğu Batı Avrupa ülkelerine benzer şekilde hastaların %45 'i HCV pozitif idi. Hastaların %27'si HBV pozitif ve sadece %4 'de alkolik karaciğer hastalığı mevcut idi. Mohamed K ve arkadaşlarının (35) Mısır'da HCC 'li hastaların epidemiyolojik özelliklerinin incelendiği 1313 hastayı içeren retrospektif çalışmada hastaların sadece %2.5'da HBV enfeksiyonu raporlanırken, %91.3'de HCV antikoru tespit edildi. Subhan ve arkadaşlarının(36) 2013 yılında Pakistan'da 1999-2009 yılları arasında HCC tanısı ile kayıtlı toplam 645 hasta incelendi.Hastaların % 84.7'si(546) viral-HCC idi. %25.3'de(99) herhangi viral markır tespit edilmedi.Altta yatan etiyolojik nedenin siroz olduğu grup arasında çoğunluğu HCV enfeksiyonu oluşturmakta idi(%57.3).Bunu HBV 'li vakalar takip ediyordu(%18.4).HBV+HDV ve HBV+HCV enfeksiyonlarının birarada bulunduğu vakalar tüm HCC vakalarının %8.7'ni oluşturuyordu.2013 yılında Almanya'da Schütte ve arkadaşlarının (37) yapmış olduğu büyük bir tek merkezli çalışmada toplam 650 HCC tanısı almış hasta incelendi. Vakaların %80.8'de altta yatan neden siroz idi. Sirozlu hastaların %52.5 'de tek risk faktörü olarak alkol suiistimali idi. Viral enfeksiyonlar HCV ve HBV sırasıyla %13.7 ve %3.6'da mevcuttu.2012 yılında Doğan ve arkadaşlarının (38)Türkiye'de yapmış olduğu çalışmada 2004 ve 2011 yılları arasında HCC tanısı almış toplam 98 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların %60.2'si HBV ile, %15.3'ü HCV ile enfekte idi. Yine Arhan ve arkadaşlarının (24)doksansekiz hasta üze-

rinde yapmış olduğu 2000-2006 yılları arasında tanı alan olguları kapsayan araştırmada cinsiyet açısından HBV pozitif hastalarla HCV pozitif hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda 107 hastanın 55’de(%55.1) HBV pozitifliği saptanmış, 48 ‘da(%44.9) saptanmamıştır. HVC pozitifliğine bakıldığında 107 hastanın 3’de(%2,8’de) HCV pozitifliği saptanmış, 104’de(%97.2’de) HCV pozitifliği saptanmamıştır. Cinsiyet açısından çalışmamızdaki hastalar arasında HBV pozitifliği açısından anlamlı fark tespit edilmekle birlikte HCV pozitifliği açısından da anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızdaki HBV pozitifliği oranları ülkemiz ve HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerdeki genel literatür bilgisi ile uyumlu idi. HCV pozitifliği ise genel literatür bilgisi ile uyumlu değildi. Bizim çalışmamızdaki hastaların siroz varlığına bakıldığında; 107 hastanın 51’de (%47.7’de) siroz varlığı tespit edilmiş, 56 ‘da (%52.3’de) siroz tespit edilmemiştir. Bu durum ülkemiz be bölgemiz açısından genel literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir.

Alfafetoprotein (AFP) HCC’de %70 pozitifdir. Normal düzeyi 0-20 ng/ml olup 200 ng /ml’nin üstü HCC için karakteristiktir (39). Uzun süre AFP, HCC taramasında kullanılmasına rağmen, duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Ayrıca yanlış pozitifite oranı da yüksek olup özellikle aktif hepatitte AFP düzeyi 1000’e kadar çıkabilir. Akut veya kronik aktif hepatit dışında germ hücreli tümörlerde de düzeyi yükselir. HCC’ye özgü olmaması ve ancak vasküler invazyon sonrası yükselmesi nedeniyle hastalığın kür edilebilir evrede yakalanmasını sağlamamaktadır. Bu nedenle rutin HCC taramasında kullanılması artık önerilmemektedir (40). Arhan ve arkadaşlarının (24) 2009 yılında yayınlanan, 2000-2006 yılları arasında HCC tanısı almış toplam 98 hastanın incelendiği retrospektif çalışmada hastaların %30.6’da(n:30)  $AFP \geq 200$  ng/ml, %41.8’de(n:41)  $AFP < 20$ ng/dl ve 27.6’da(n:27)  $AFP: 20-200$  ng/dl arasında tespit edildi. Yine Türkiye’nin Doğu ve Güneydoğu Bölgesinde Yalçın ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu retrospektif çok merkezli çalışmada HCC tanısı almış toplam 218 hasta incelenmişti. Çalışmaya katılan hastaların %64’de(n:140) serum  $AFP > 300$  mg /dl , %17’si(n:37)  $AFP: 30-300$  ng/dl, %19 ‘da(n:41)  $AFP < 30$ ng/dl idi. Toro ve arkadaşlarının (41) İtalya’da yapmış olduğu 2014 yılında yayınlanan tedavi öncesi ve sonrası AFP düzeylerinin karşılaştırıldığı 2002-2012 yılları arasında tanı almış hastaların incelendiği retrospektif çalışmada 44’ü erkek, 13’ü bayan toplam 57 vaka araştırıldı. Çalışmaya

katılan hastaların serum AFP düzeyleri  $211.52 \pm 819.53$  ng/ml, aralık 1.30-60000 ng/ml idi. Mohamed K ve arkadaşlarının (35) Mısır'da HCC 'li hastaların epidemiyolojik özelliklerinin incelendiği 1313 hastayı retrospektif olarak incelediği araştırmada hastaların %30.6'da  $AFP \geq 400$  ng/ml idi. Hastaların %59.3'de serum  $AFP \leq 200$  ng/ml 'nin altında idi. Alacacioğlu ve arkadaşlarının(42) yapmış olduğu HCC 'nin Türkiye'deki epidemiyolojisi ve sağkalımının araştırıldığı çok merkezli çalışmada 221 HCC tanılı hasta retrospektif olarak incelendi. 1994-2007 yılları arasında tanı alan hastaların incelendiği çalışmada hastaların 85(%38.9)'de serum  $AFP < 20$  ng/dl, 68(%30.3)'de serum AFP: 21-400 ng/dl, 48(%21.7)'de ise serum  $AFP \geq 400$  ng/dl idi. Sakata ve arkadaşları (43) tarafından 2008 yılında Japonya'da yapılmış olan; opereasyon öncesi vasküler invazyonun belirlendiği retrospektif araştırmada 1990-2006 yılları arasında HCC tanısı almış toplam 227 hasta incelendi. Serum AFP düzeyinin vasküler invazyonda bir belirleyici olarak değerlendirildiği araştırmada serum AFP düzeyinin özellikle vasküler invazyon belirlenen hastalarda vasküler invazyon olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmişti. Hastaların 76'sında vasküler invazyon mevcuttu ve vasküler invazyon tespit edilen hastaların 28'de serum  $AFP > 1000$  ng/dl idi, 48'inde ise  $AFP < 1000$  ng/dl idi. Ayrıca tümör boyutu, vasküler invazyon ve AFP düzeyinin birlikte incelendiği aynı araştırmada; hem tümör boyutu  $> 5$  cm hem de  $AFP > 1000$  ng/dl olan hastaların %82'de vasküler invazyon mevcuttu. Haamed ve arkadaşlarının (44) İspanyada yapmış olduğu, 2014 yılında yayınlanan(2002-2009 yılları arasında kayıtlı HCC tanısı almış hastaları kapsayan), Milan kriterlerine göre  $AFP > 1000$  ng/ml olmasının karaciğer transplantasyonu için bir dışlama kriteri olarak kabul edildiği retrospektif çalışmaya toplam 202 hasta dahil edildi. Hastaların 125(%59.2)'de  $AFP < 20$  ng/ml, 49(%23.2)'da  $AFP: 21-100$  ng/ml, 19(%9)'da  $AFP: 101-500$  ng/ml, 8(%3.8)'de  $AFP: 501-1000$  mg/ml, 10(%4.7)'de  $AFP > 1000$  ng/ml idi. Ueno ve arkadaşlarının (45) 662 japon hasta üzerinde yapmış olduğu ve 1990-1998 yılları arasında tanı almış HCC'li hastalar incelendi. Hastaların 487'de  $AFP < 400$  ng/dl, 175'de  $AFP > 400$  ng/dl idi.

TMN evrelemesinin tersine Okuda tarafından önerilen prognostik skorlama sistemi, tümör boyutu ve şiddetli sirozun üç ölçüsünü (asit miktarı, serum albumin ve bilirubin seviyeleri) içeriyordu. Okuda sistemi hastaları vasküler invazyon ve nodal metastazın olup olmadığı şeklinde sınıflandıramıyordu. Çünkü bu sisteme göre sınıflandırılan

birçok hasta rezeksiyon için aday olmuyordu. Okuda sistemi bu yüzden tamamen bir klinik skorlama sistemidir (20). Yine Türkiye'nin Doğu ve Güneydoğu Bölgesinde Yalçın ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu retrospektif çok merkezli çalışmada HCC tanısı almış toplam 218 hasta incelenmişti. Okuda evreleme sistemine göre hastaların 24'ü(%11) evre 1, 120'si(%55) evre 2, 74'ü(%34) evre 3 'de idi. Uneo ve arkadaşlarının (45) japonyada 662 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, hastaların 422'de tümör boyutu karaciğerin %50'den azını kaplıyordu.220'de %50 'den fazlası tutulmuştu. Aynı çalışmada hastaların 375'i okuda evrelemesine göre evre1, 278'i evre 2 ve 9'u evre 3 'de idi. Evre 1'deki hastaların 98'ne ve evre 2'deki hastaların 45'ne cerrahi uygulanmıştı. Ortalama surveylerine bakıldığında ise evre 1'de 45.5 ay, evre 2'de 16.1 ay, evre 3'de 4.7 ay idi. Mohamed K ve arkadaşlarının (35) Mısır'da HCC'li hastaların epidemiyolojik özelliklerinin incelendiği 1313 hastayı içeren retrospektif çalışmada hastaların 228'de(%17.4) tümör karaciğerin %50'den fazlasını kaplamıştı.1085'de(%82.6'da) tümör boyutu karaciğerin %50'den azını kaplamıştı. Hastaların 519'u(%39.5) child A, 580'i(%44.2) child B, 214'ü(%16.3) child C idi. Anma Subhan ve arkadaşlarının (36)2013 yılında Pakistan'da 1999-2009 yılları arasında HCC tanısı ile kayıtlı toplam 645 hasta incelediği araştırmada; hastaların %14.3'ü evre 1, %61.4'ü evre 2,%24.3'ü evre 3 idi. Zhang ve arkadaşlarının(46)Çin'de 2014 yılında yayınlanan,196 unrezektabıl HCC 'li hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada 2004-2007 yılları arasındaki hastalar incelendi ve 7 evreleme sistemine göre (TMN, Okuda, Barcelona Clinic Liver Cancer, The Cancer of the Liver İtalian Program, The Japan İntegretad Staging, Chinese Universty Prognostic İndex) prognozları araştırıldı. Hastaların ortalama AFP:246.25ng/dl idi. Sadece 2 vakada AFP<20 ng/dl idi, vakaların %58'de AFP>500ng /dl idi. Hastaların %63'de lezyon karaciğerin %50 'den azını,%37'de %50 'den fazlasını kaplıyordu. Okuda evreleme sistemine göre %21'i evre 1 , %62'si evre 2, %17'de evre 3'de idi. Hastaların ortalama surveyleri ise 7.6 ay idi. Shao ve arkadaşlarının (47) 2012 yılında yayınlanan klinik denemelerle güncel evreleme sistemlerine göre sınıflandırılmış, HCC tanısı ile kayıtlı hastalarda prognozun belirlendiği çalışmada toplam 157 hasta seçilmişti. Seçilen hastaların karaciğer rezervi iyiydi. Hastaların %55'de (n:93) AFP>400ng/dl idi. Hastaların %55'i(n:87) okuda evre 1, %45(n:70) evre 2 'de idi. Hiçbir hasta okuda evre 3'de değildi. 35.1 aylık ortalama takip süresince hastaların %88 'i ölmüştü. Tüm hastalarda ortalama sağ kalım 6.6 ay idi. Jong Han ve arkadaşları-

nın(48) Kore’de yapmış olduğu, 2005 yılında yayınlanan, HCC’li hastaların okuda evreleme sistemine göre prognostik faktörlerinin ve ortalama sağkalımlarının belirlendiği retrospektif çalışmaya 2000-2002 yılları arasında tanı almış toplam 237 hasta dahil edilmişti. Hastaların 143’de(%60) AFP<400 ng/d, 94’de(%40) AF≥400 ng/dl idi. Tümör boyutu hastaların 188’de (%79.3) karaciğerin %50’den azını kaplamıştı, 49’da(%21.7’de) karaciğerin %50’den fazlasını kaplamaktaydı. Hastaların 138(%58)’i evre 1, 75 (%31.6)’i evre 2, 24(%10.1)’ü evre 3’de idi. Evre 1’de ortalama sağkalım 35.1 ay, evre 2’de 11.9 ay, evre 3’de 8.5 ay idi. Özer ve arkadaşlarının (49)2003 yılında yayınlanan HCC’nin klinikopatolojik özellikleri ve risk faktörlerinin belirlendiği tek merkezli araştırmasında 1999-2002 yılları arasında karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 226 hastanın 35’ne takipler esnasında HCC tanısı konmuş. Hastaların 18’de(%51) AFP≥200 ng/dl olarak saptanmıştı. Vakaların yalnızca 3 (%8.6)tanesi okuda evre 1’de idi. 20 hasta (%57.2) evre 2, 12 hasta (%34.3) evre 3’de idi. Hekele ve arkadaşlarının (50)Orta Avrupa’da 1992-1998 yılları arasında tanı almış toplam 245 HCC tanılı hastanın incelendiği retrospektif çalışmada prognoz ve sağkalıma etki eden faktörler incelendi. Hastaların 40’ı evre 1, 161’i evre 2, 44’ü evre 3’de idi. Evre 1’de ortalama sağkalım 15.8 ay, evre 2’de 10.2 ay, evre 3’de 2.7 ay idi. Hastaların 81’deAFP>500 ng/dl ve bu grupta ortalama sağkalım 5.4 ay idi. Yine Kumar ve arkadaşlarının (51) Hindistan’da yapmış olduğu retrospektif çalışmada1991-200 yılları arasında HCC tanısı almış hastalar incelendi. Okuda evreleme sistemine göre sadece 77 hastanın dahil edilebildiği çalışmada; hastaların 3’ü (%4) evre 1, 60’ı (%78) evre 2, 14’ü(%18) evre 3’de idi. Evrelere göre AFP düzeyleri incelendiğinde evre 1’de ortalama AFP:1573 ng/dl, evre 2’de AFP:300 ng/dl, evre 3’de ise AFP:1709 ng/dl idi. Bizim çalışmamızda ise hastaların evrelere göre AFP düzeyleri incelendiğinde, evre 1’de AFP: 3258±7229 ng/dl, evre 2’de AFP:3140±10317 ng/dl, evre 3’de AFP: 6696±15281 olarak saptandı. Toplam 107 hastanın ortalama AFP: 4428±11855 ng/dl idi. Minimum değer 1 mg/dl, maximum değer > 50000 ng/dl idi. Bu durum dünya genelindeki birçok çalışmadaki genel literatür bilgisi ile uyumlu idi.

Bizim çalışmamızda evrelere göre hastaların lezyon boyutları incelendiğinde evre 1’de toplam 22(%95.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50 ‘den fazlasını aşmamıştır,1(%4.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %.50 ‘den fazlasını aşmıştır. Evre

2'de toplam 13(28.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50'den azını kaplamıştır, 33(%71.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50 'den fazlasını kaplamıştır. Evre 3'de toplam 2(%5.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50'den azını kaplamıştır,36(%94.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50'den fazlasını kaplamıştır. Evre ile lezyon boyutu arasında anlamlı fark tespit edildi ve bu durum da genel literatür bilgisi ile uyumlu idi.

Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan hastaların cerrahi yapılma oranları incelendiğinde; 107 hastanın 99(%92.5)'na cerrahi uygulanmamıştır, 6(%5.6) hastaya lobektomi, 2(%1.9)hastaya transplantasyon uygulanmıştır. Cerrahiye giden hastaların ortalama sağkalımlarına bakıldığında; lobektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım 23.3 ay, transplantasyon yapılan hastalarda ise 28.5 ay olarak saptanmıştır. Cerrahi ile genel sağkalım arasında anlamlı fark tespit edildi ve bu durum genel literatür bilgisi ile uyumlu idi.

Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan hastaların evrelerine göre ortalama sağkalımlarına bakıldığında evre 1'de ortalama sağkalım 16.9 ay, evre 2'de 5.4 ay, evre 3'de 3.2 ay olarak saptanmıştır. Bu durum da genel literatür bilgisi ile uyum göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 1998 yılı ocak ayı ve 2013 yılı aralık ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilin Dalların'da HCC tanısı almış toplam 107 hasta retrospektif olarak incelendi ve aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetleri incelenmiş, erkek/kadın hasta oranı:4.5/1 oranında tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 63.9±12.2 yıl olarak bulunmuştur.

2.Çalışmaya katılan hastaların HBV pozitifliği incelenmiş; 107 hastanın 55(%55.1)'de HBV pozitifliği saptanmış, 48(%44.9)'da saptanmamıştır. Cinsiyete göre HBV pozitifliğine bakıldığında; kadın hastaların 4'de (%20'de) HBV pozitifliği saptanmış, 16'da (%80'de) HBV pozitifliği saptanmamıştır. Erkek hastaların 55 (%63,2)'de HBV pozitifliği saptanmış, 32 (%36.8)'de HBV pozitifliği saptanmamıştır. HBV pozitifliği ve siroz varlığı birlikte incelendiğinde ise;siroz saptanan 51 hastanın 40'da (%78.4'de) HBV pozitifliği de mevcuttu, 11'de(%21.6'da) HBV pozitifliği mevcut değildi. Kadın hastalardaki siroz ve HBV varlığı birlikte incelendiğinde toplam 20 hastanın 4(%25)'de HBV pozitifliği mevcuttu ve 4 hastanın 3'de(%75) aynı zamanda siroz da mevcuttu. Siroz olmaksızın HBV pozitifliği mevcut olan 1 (%25) hasta mevcuttu. Erkek hastalardaki HBV pozitifliği ve siroz varlığı birlikte incelendiğinde siroz varlığı tespit edilen 47 hastanın 37'de(%78.7'de) aynı zamanda HBV pozitifliği de mevcuttu. Siroz varlığı tespit edilen 10 hastada (%21.3'de) HBV pozitifliği mevcut değildi. Kadın ve erkek hastalarda HBV pozitifliği ve HBV + siroz varlığı karşılaştırıldığında her iki cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edildi.

3.Çalışmaya katılan hastaların HCV pozitifliği incelenmiş; 107 hastanın 3'de(%2,8) HCV pozitifliği saptanmış, 104'de(%97.2) HCV pozitifliği saptanmamıştır. Kadın ve erkek hastalar arasındaki HCV pozitifliğine bakıldığında 20 kadın hastanın hiçbirinde HCV pozitifliği saptanmamıştır. Erkek hastaların 3'de (%3.4'de) HCV pozitifliği saptanmış, 104'de(%96.6'da) HCV pozitifliği saptanmamıştır. Kadın ve erkek

hastalardaki HCV pozitifliği karşılaştırıldığında her iki cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

4. Çalışmaya katılan hastaların HBV+HDV pozitifliğine bakıldığında ise sadece bir hastada HBV+HDV pozitifliği tespit edildi ve hasta erkek idi.

5. Çalışmaya katılan hastaların siroz varlığına bakıldığında ise; 107 hastanın 51(%47.7'de)'de siroz varlığı tespit edilmiş, 56 (%52.3'de)'da siroz tespit edilmemiştir. Kadın hastalardaki siroz varlığına bakıldığında; 16 (%80'de)'da siroz tespit edilmemiş, 4'de(%20'de) siroz tespit edilmiştir. Erkek hastaların 47'de(%54'de) siroz tespit edilmiştir, 40'da(%46'da) siroz tespit edilmemiştir. Kadın ve erkek hastalarda siroz varlığı karşılaştırıldığında her iki cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edildi.

6. Çalışmaya katılan hastaların okuda evreleme sistemine göre evrelerine bakıldığında; Hastaların %21.4'ü evre 1, %42.9'u evre 2, %35.7'si evre 3 idi. Hastaların çoğunluğunu evre 2 ve 3'dekilerin oluşturduğu tespit edildi.

7. Çalışmaya katılan hastaların evrelerine göre AFP düzeyleri incelendiğinde, evre 1'de AFP düzeyi  $3258 \pm 7229$  ng/dl, evre 2'de  $3140 \pm 10317$  ng/dl, evre 3'de  $6696 \pm 15281$  olarak saptandı. Toplamda 107 hastanın  $4428 \pm 11855$  ng/dl idi. Minimum değer 1 mg/dl, maximum değer  $> 50000$  ng/dl olarak tespit edildi. Evre arttıkça AFP düzeyi artmaktadır ve evrelere göre AFP düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu da AFP düzeyinin tanıda değil ama takipte hala önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

8. Çalışmaya katılan hastaların dinamik BT görüntülemesindeki lezyon boyutu incelendiğinde; toplam 37 hastanın(%34.6) lezyon boyutu karaciğerin %50 'den fazlasını aşmamış, 70 hastanın (%66.4) lezyon boyutu karaciğerin %50'den fazlasını aşmış olarak tespit edildi. Evrelere göre lezyon boyutları incelendiğinde evre 1'de toplam 22(%95.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50 'den fazlasını aşmamış, 1(%4.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50 'den fazlasını aşmış olarak tespit edildi. Evre 2 'de toplam 13(28.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50'den azını kaplamış, 33(%71.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50 'den fazlasını kaplamış olarak tespit

edildi. Evre 3’de toplam 2(%5.3) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50’den azını kaplamış, 36(%94.7) hastanın lezyon boyutu karaciğerin %50’den fazlasını kaplamış olarak tespit edildi. Evrelere göre lezyon boyutları karşılaştırıldığında ise evre arttıkça lezyon boyutunun da buna paralel olarak arttığı tespit edilmiştir.

9. Çalışmaya katılan hastaların evrelerine göre ortalama sağkalımlarına bakıldığında evre 1’de ortalama sağkalım 16.9 ay, evre 2’de 5.4 ay, evre 3’de 3.2 ay olarak tespit edildi.

HCC tüm dünyada etiyolojik ajan ne olursa olsun morbidite ve mortalitesi gittikçe artan önemli bir sağlık sorunu olup, erken tanı oldukça önemlidir. Özellikle etiyolojide HBV ve HCV gibi aşılama ve tedavinin önemli olduğu viral enfeksiyonların varlığında koruyucu hekimlik, riskli grupların yakın takibi ve tedavisi önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında ileri evre olduğu ve cerrahi şansını kaybettiği görülmektedir. Hepatit B aşısı 1998 yılında rutin aşılama programına dahil edilmiş ve tüm risk grupları da ücretsiz olarak aşılanmaktadır. Ancak hala toplum genelinde tarama programları yeterli değildir. Bu anlamda riskli grupların belirlenip takip altına alınması için görsel ve işitsel medyada HCC ile ilgili programlar yapıp, hastanelerde ve sağlık ocaklarında posterler yayınlanarak HCC hakkında farkındalık sağlanmalıdır.

HCC genellikle ileri evrede semptom vermektedir. Hasta hekime başvurduğunda çoğunlukla kür şansını kaybetmiştir. Bu konuda toplum ve hekimler eğitilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Marrero JA, Pelletier S. Hepatocellular carcinoma. Clinics Liver Disaese. 2006;10:p:339-51.
2. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. Annals of internal medicine. 2003;139:p.817-23.
3. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. The American journal of gastroenterology. 2006;p.513-23.
4. Avunduk C. Hepatocellular Cancer. Gastroenteroloji El Kitabı, İstanbul Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, 2013;4:s:455-6.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42:p.1208-36.
6. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. European Journal of Cancer. 2002;38:p.99-166.
7. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. Journal Of Gastroenterology. 2004;127:p.72-8.
8. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. Journal of clinical gastroenterology. 2002;5:p.72-8.
9. Bosch F.X, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clinics in Liver Disease 2005;9:p.191-211, .
10. Coşkun M. Hepatoselüler Karsinom: Etiyoloji ve Epidemiyoloji Türkiye Klinikleri 2007;3:s.29-30.
11. Yamada T ,Alpers H.D, Kalloo N.A, Textbook of Gastroenterology. New York: Wiley-Blacwell, 2009;2:p.2388-96
12. Hikmet A. Hepatoselüler Karsinomunun Moleküler Patogenezi. Türkiye Klinikleri. 2007;3:s.35-6.
13. Houg K.H, Robert C. Primary Neoplasms of the Liver. Holland Fre-Cancer Medicine. Peoples Medical Publishing House-USA .American Association for Cancer Research ,2010;8:p.2355-6.
14. Chisari F.V. Rous-Whipple Award Lecture. Viruses, immunity, and cancer: lessons from hepatitis B. The American Journal of Patology, 2000;156:p.1117-32.

15. Wilson B, Ozturk M, Takahashi H, Motte P, Kew M, Isselbacher KJ, et al. Cell-surface changes associated with transformation of human hepatocytes to the malignant phenotype. *Proceeding of the National Academy of Sciences*. 1988;p.3140-4.
16. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*. 2001;p.194-203.
17. Murakami Y, Minami M, Daimon Y, Okanoue T. Hepatitis B virus DNA in liver, serum, and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *Jornal of Medical Virology*. 2004;2:s.203-14.
18. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer*.2006;p.636-47.
19. Norton J, Richard S, Blumberg Cuurent diagnosis and Treatment *Gastroenterology, Hepatology and Endoskopy* .Lange .Mac Graw-Hill Education 2012;2:p.550-51.
20. Steven A.Curley M, FACS ,Carlton C Barnett,Jr,MD. Staging and Prognostic Factors in hepatocellular cvarcinoma Wolters kluwer.UpToDate. 2014:p.1-2
21. Llovet J.M, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lanset*. 2003;362:p.1907-17.
22. Yalçın Ş. Hepatocellular cancer :Advences in the diagnosis Treatment. *Türkiye Klinikleri J- Medical Oncol Topics*. 2008;1:s.38-9.
23. Jonathan MS, MD,Robert L Carithers, Jr, MD Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. *UpTodate* .2014:p.1-25
24. Arhan M , İbiş M, Kaçar S, Tunç B, Şaşmaz N Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2009;s.18-23.
25. Stuart K.E.A, A. J. Jenkins, Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer*. 1996;77:p.2217-22.
26. Alanlı R, Uncu D. Hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28:s.143-7
27. Kendal Y YM, Değertekin H, Türkdoğan K, Harputoğlu M, Bahçecioğlu İ, Okçu N Clinical and Epidemiological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Cases in East and Southeastern Region of Turkey A Multicenter Retrospective Study. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013. 2012;33:s.806-12.
28. Anthony S. Fauci M. Viral Hepatitler *Harrison's Internal Medicine,İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri* .2013:2:s.1940-1.

29. Kubicka S.R, Hanke K.L, Tietze M, Tillmann M.K, Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver*. 2000;20:p.312-8.
30. Chao-Wei Lee W-LK, Ming-Chin Yu, Tse-Ching Chen<sup>2</sup>, Chi-Neu Tsai, Wei-Chen Lee, and Miin-Fu Chen. The expression of cytokeratin 19 in lymph nodes was a poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *World Journal of Surgical Oncology* 2013.p.3-11
31. Günay Y, Güler N, Akyıldız M , Dayangaç M. Hepatosellüler karsinoma ve canlı vericili karaciğer nakli; kanser nüksü ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler. *Tek merkez deneyimi. Gaziantep Tıp Dergisi* 2013:s.173-9.
32. Bachok Norsahadah\*, Nurhazalini-Zayani CGC. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in North-east Peninsular Malaysia. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*. 2013:p.6955-9.
33. Lei Liu C.Z, Yan Zhao, Xingshun Qi. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: Prognostic Factors in a Single-Center Study of 188 Patients. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International of Journal*. 2014:p.3-6.
34. Rasul KII A-AS, Chandra P. Hepatocellular carcinoma in qatar. *The Gulf Journal Oncolog*. 2014:p.70-5.
35. Mohamed K. Shaker HMA, Mohamed O. Khalifa, and Ahmed K. El Dorry. Epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma in Egypt: a retrospective analysis of 1313 cases. *Liver International* 2013:p.1601-5.
36. Butt A.S, Hamid S, Wadalawala AA, Ghufuran M, Javed AA, Farooq O, et al. Hepatocellular carcinoma in Native South Asian Pakistani population; trends, clinicopathological characteristics & differences in viral marker negative & viral-hepatocellular carcinoma. *Biomedical Central Research Notes*. 2013;6:p.137.
37. Schutte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Gotze T, Adolf D, et al. Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion*. 2013;87:p.147-59.
38. Dogan E, Yalcin S, Koca D, Olmez A. Clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention* . 2012;13:p.2985-90.
39. Spangenberg H.C, Thimme R, Blum H.E. Serum Markers of Hepatocellular Carcinoma. *Liver disease*. 2006:p.385-90.
40. Marrero J.A, Lok AS. Newer Markers for Mepatocellular Carcinoma. *The American Gastroenterology Association*. 2004:p.113-9.

41. Toro A, Ardiri A, Mannino M, Arcerito MC, Mannino G, Palermo F, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. *Biomedical Central Surgery*. 2014;p.14:40.
42. Alacacioglu A, Isil Somali IS, Astarcioglu I, Ozkan M, Cemalettin Camci, Necati Alkis, et al. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenter Study. *Japanese Journal Clinical Oncology* 2008;p.663-88.
43. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Nagahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *European journal of surgical oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008;34:p.900-5.
44. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, P J, Francis R, Yao Y. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the milan criteria. *Liver Transplantation* .2014;p.945-51.
45. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology*. 2001;p.529-34.
46. Zhang JF, Shu ZJ, Xie CY, Li Q, Jin XH, Gu W, et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS, CIS) in a Chinese cohort. *PloS one*. 2014;p.182-88.
47. Shao YY, Lu LC, Lin ZZ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma patients enrolled in clinical trials can be classified by current staging systems. *British Journal of Cancer*. 2012;107:p.1672-7.
48. Kim JH, Han SY, Kang AY, Shon YJ, Koo YH, Ryu SH, et al. [Prognostic factors and survival according to the Okuda stage in patients with hepatocellular carcinoma]. *The Korean Journal of Gastroenterology* 2005;46:p.283-90.
49. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, Gumurdulu Y, Saygili OB, Kayaselcuk F, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterol*. 2003;p.85-90.
50. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut*. 2001;p.103-9.
51. Kumar R, Saraswat MK, Sharma BC, Sakhuja P, Sarin SK. Characteristics of hepatocellular carcinoma in India: a retrospective analysis of 191 cases. *Qxford Journal Medicine* 2008;101:p.479-85.

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Bölgemizdeki Hepatoselüler Kanserli Vakaların Retrospektif Olarak  
İncelenmesi**

Dr. Filiz YILDIRIM

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 09.08.2010

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 09.08.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 17.11.2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hakan DURSUN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DURSUN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Fatih ALBAYRAK

Jüri üyesi : Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

KASIM-2014  
ERZURUM